

5.1022



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re: Application of: ) PATENT  
ETSUO OSHIMA, ET AL. )  
Serial No. 020,900 )  
Filed: March 2, 1987 )  
For: DIBENZ(B,E)OXEPIN )  
DERIVATIVE ) April 30, 1987

The Honorable Commissioner of Patents  
and Trademarks  
Washington, D. C. 20231

**RECEIVED**

MAY 4 1987

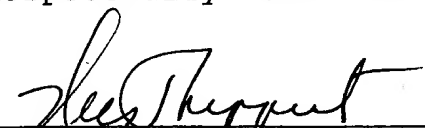
CLAIM OF PRIORITY

GROUP 120

Sir:

Applicants hereby claim priority under the International Convention and all rights to which they are entitled under 35 U.S.C. §119, based upon their Japanese Application No. 45676/86, filed March 3, 1986, a certified copy of which is enclosed.

Respectfully submitted,

  
\_\_\_\_\_  
Neils T. Lippert  
Attorney for Applicants  
Reg. No. 25,888

FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO  
277 Park Avenue  
New York, NY 10172  
(212) 758-2400

S/01/87

#3

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 1986年3月3日  
Date of Application:

出願番号 昭和61年特許願第45676号  
Application Number:

出願人 協和醸酵工業株式会社  
Applicant(s):

RECEIVED

MAY 4 1987

GROUP 120

1987年3月 日

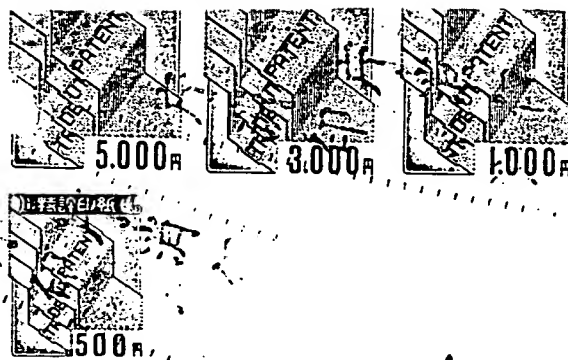
特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

黒田明雄



出証昭 62-8951

正 本



国際特許分類	
サブクラス	グループ
C07D	313/12

(9500円)

特

許

願

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)



昭和61年3月3日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

ジベンズ [b, e] オキセピン誘導体、及び抗  
アレルギー剤及び抗炎症剤

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 3

3. 発明者

住所 ストウガンナガイミチョウスギハラ  
静岡県駿東郡長泉町杉原 152-2  
岡崎マンション305号

氏名 大 島 悦 男 (ほか 8 名)

4. 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号

名称 (102) 協和醸酵工業株式会社

代表者 加 藤 幹 夫

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1 通 (2) 願書副本 1 通

方式  
審査

61 045676



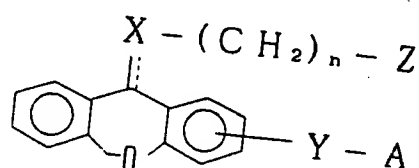
杉本

1. 発明の名称

ジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体、及び抗  
アレルギー剤及び抗炎症剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式



〔式中、Aはヒドロキシメチル基、低級アルコ  
キシメチル基、トリフェニルメチルオキシメチ  
ル基、低級アルカノイルオキシメチル基、低級  
アルカノイル基、カルボキシ基、低級アルコキ  
シカルボニル基、トリフェニルメチルオキシカ  
ルボニル基、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ （式中 $\text{R}_1, \text{R}_2$ は  
同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキ  
ル基を表す）、4,4-ジメチル-2-オキサゾ  
リン-2-イル基又は $-\text{CONHOH}$ を表し、  
Yは母核の2位又は3位に置換した $-(\text{CH}_2)_m-$ 、  
 $-\text{CHR}_3-(\text{CH}_2)_m-$ 又は $\text{CR}_4=\text{CR}_5-$   
 $(\text{CH}_2)_m-$ （式中、 $\text{R}_3$ は低級アルキル基を表  
す。 $\text{R}_4, \text{R}_5$ は同一もしくは異なって水素原子  
又は低級アルキル基を表す。 $m$ は0, 1, 2, 3又は





# 6. 前記以外の発明者

住所 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1194-83  
氏名 熊沢利昭

住所 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 セイワリョウ  
氏名 大瀧静夫 清和寮

住所 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188  
氏名 大場 瀬 協和アパート204号  
オ大 ヒロ宏

住所 静岡県三島市芙蓉台 2-14-3  
氏名 大森 健 守

住所 静岡県田方郡山南町南条 847-3  
氏名 石井 秀 衛

住所 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 セイワリョウ  
氏名 真部 治 ヒコ彦 清和寮

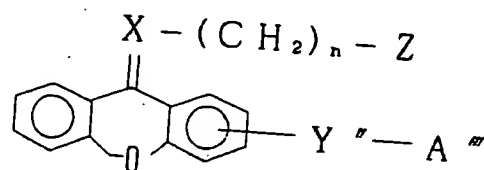
住所 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 セイワリョウ  
氏名 田村 忠 史 清和寮

住所 静岡県駿東郡長泉町納米里 410-1  
氏名 周藤 勝 一



〔式中、Aはヒドロキシメチル基、低級アルコキシメチル基、トリフェニルメチルオキシメチル基、低級アルカノイルオキシメチル基、低級アルカノイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、トリフェニルメチルオキシカルボニル基、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ （式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2$ は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す）、4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル基又は $-\text{CONHOH}$ を表し、Yは母核の2位又は3位に置換した $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CHR}_3-(\text{CH}_2)_m-$ 又は $-\text{CR}_4=\text{CR}_5-(\text{CH}_2)_m-$ （式中、 $\text{R}_3$ は低級アルキル基を表す。 $\text{R}_4, \text{R}_5$ は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す。 $m$ は0, 1, 2, 3又は4を表す。なお、上記各式の左側が母核に結合しているものとする。）を表す。〕を表し、Xが $=\text{N}-$ であるときは母核の2位に結合した場合の $-\text{Y}-\text{A}$ （式中、Y及びAは前記と同義である）を表す。〕で表されるジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する抗アレルギー剤。

(3) 式



〔式中、 $n$ は0.1.2.3又は4を表し、 $Z$ は4-メチルピペラジノ基，4-メチルホモピペラジノ基，ピペリジノ基，ピロリジノ基，チオモルホリノ基，モルホリノ基又は $-NR_6R_7$ （式中、 $R_6, R_7$ は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す）を表す。 $Y''$ は母核の2位又は3位に置換した $-CH_2-$ 又は $-CHR_3-$ （式中、 $R_3$ は低級アルキル基を表す）を表し、 $A''$ はヒドロキシメチル基，低級アルコキシメチル基，トリフェニルメチルオキシメチル基，低級アルカノイルオキシメチル基，ホルミル基，カルボキシ基，低級アルコキシカルボニル基，トリフェニルメチルオキシカルボニル基， $-CONR_1R_2$ （式中、 $R_1, R_2$ は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す），4.4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル基又は $-CONHOH$ を表す。〕で表されるジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体及びその薬理上許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

(4)



### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は新規ジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体及びそれを有効成分として含有する抗アレルギー剤及び又は抗炎症剤に関する。

#### 従来 の 技 術

従来、11-非置換、11-ヒドロキシ又は11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体を抗炎症剤として用いることが知られている〔J. Med. Chem., 21, 633-639 (1978)〕。又、11位の置換基 $R_a$ ,  $R_b$ が以下の定義を有するジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体をアレルギー症状の治療又は処置に用いることが知られている(米国特許第4,282,365号)：

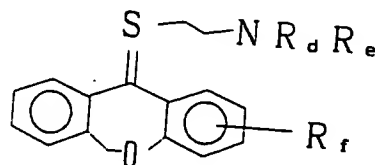
$R_a$  : H, OH, 低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルホニル, アリールチオ,  $NH_2$ ,  $NHCHO$ 又はイミダゾリル；

$R_b$  : H又は低級アルキル；

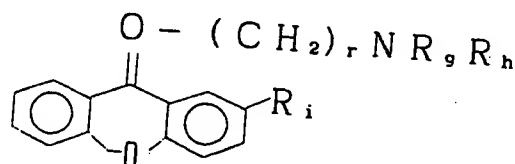
又、 $R_a$ ,  $R_b$ は一体となって、 $=O$ ,  $=CH-R_c$ 。  
(式中、 $R_c$ はH又はアリールである)

さらに、抗喘息作用を有する11-(4-メチルピペラジノ)ジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体が知られている(特開昭56-150082)。

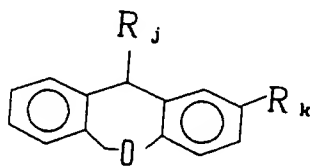
又、抗喘息作用を有し、以下の構造を有するジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体が知られている（特開昭58-126883）：



（式中、 $R_d$  及び  $R_e$  は低級アルキルであり、 $R_f$  は低級アルキル又はハロゲンである）。又、抗アレルギー作用を有する以下の構造のジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体が知られている（特開昭59-227879）：



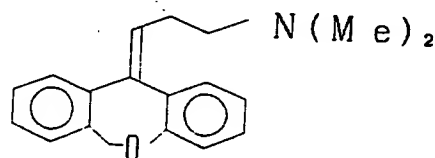
（式中、 $R_g$  及び  $R_h$  はアルキルであり、 $r$  は2又は3であり、 $R_i$  はアルキル又はハロゲンである）。又、抗アレルギー作用を有する以下の構造のジベンズ〔b, e〕オキセピン誘導体が知られている（特開昭60-28972）：



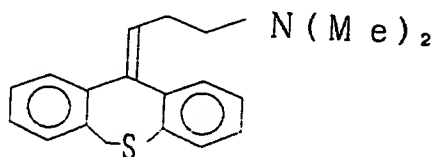
〔式中、 $R_j$  は4-アルキルピペラジノ、3-キヌクリジルアミノ又は  $-X_a-(CH_2)_s-NR_\ell R_m$ （6）

(式中、 $X_s$  は  $-NH-$ 、 $-S-$  又は  $-O-$  であり、 $s$  は 2 又は 3 であり、 $R_l$  及び  $R_m$  はアルキルである)、 $R_k$  は  $CN$ 、5-テトラゾリル、 $CONH_2$  又は  $CO_2R_n$  (式中、 $R_n$  は  $H$ 、アルキル又は 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルである) である)。

さらに、抗うつ作用を有し以下の構造を有するドキセピン(doxepin) が知られている [Drugs, 13, 161 (1977)] :



又、抗うつ作用を有し以下の構造を有するドチエピン(dothiepin) が知られている [Arz.-Forsch., 13, 1039 (1963) ; ibid, 14, 100 (1964)] :



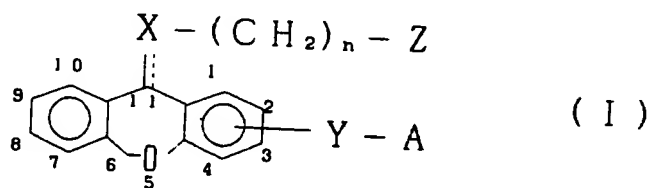
抗アレルギー作用と抗炎症作用とを併有する化合物としては、いわゆる抗炎症ステロイド類が知られている。

#### 発明が解決しようとする問題点

新規かつ有用な抗アレルギー作用又は抗炎症作用を有する化合物は常に求められている。

問題点を解決するための手段

本発明は式 (I)



〔式中、Aはヒドロキシメチル基，低級アルコキシメチル基，トリフェニルメチルオキシメチル基，低級アルカノイルオキシメチル基，低級アルカノイル基，カルボキシ基，低級アルコキシカルボニル基，トリフェニルメチルオキシカルボニル基， $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ （式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2$  は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す），4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル基又は $-\text{CONHOH}$ を表し、Yは母核の2位又は3位に置換した $-(\text{CH}_2)_m-$ ， $-\text{CHR}_3-(\text{CH}_2)_m-$ 又は $-\text{CR}_4=\text{CR}_5-(\text{CH}_2)_m-$ （式中、 $\text{R}_3$ は低級アルキル基を表す。 $\text{R}_4, \text{R}_5$ は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す。 $m$ は0,1,2,3又は4を表す。なお、上記各式の左側が母核に結合しているものとする。）を表し、Xは $=\text{N}-$ ， $=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}_2-$ を表し、 $n$ は0,1,2,3又は4を表し、Zは4-メチルピペラジノ基，4-メチルホモピペラジノ基，ピペリジノ基，



登録商標  
特許  
第 1000 号

ピロリジノ基，チオモルホリノ基，モルホリノ基  
又は  $-NR_6R_7$ （式中、 $R_6, R_7$  は同一もしくは  
異なって水素原子又は低級アルキル基を表す）を  
表す。なお、 $\equiv$ は一重結合又は二重結合を表す。）  
で表されるジペンズ〔b, e〕オキセピン誘導体  
〔以下、化合物（I）という。他の式番号の化合  
物についても同様〕及びその薬理上許容される塩、  
及びそれらの少なくとも1つを有効成分として含  
有する抗アレルギー剤又は抗炎症剤に関する。

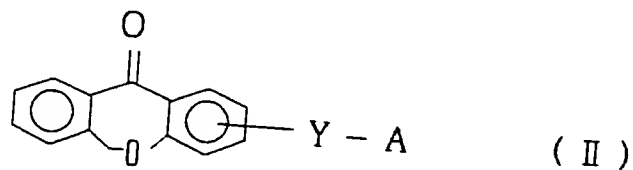
式（I）の各基の定義における低級アルキル基  
は炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキ  
ル基、例えばメチル，エチル，*n*-プロピル，イ  
ソプロピル，*n*-ブチル等を包含する。基Aの定  
義中、低級アルコキシメチル基，低級アルコキシ  
カルボニル基における低級アルコキシ部分の低級  
アルキル部分は前記低級アルキル基と同義である。  
低級アルコキシメチル基としてはメトキシメチル，  
エトキシメチル，*n*-プロポキシメチル，イソプ  
ロポキシ等が、低級アルコキシカルボニル基とし  
ては、メトキシカルボニル，エトキシカルボニル  
等が例示される。基Aの定義中、低級アルカノイ  
ル基及び低級アルカノイルオキシメチル基にいう  
低級アルカノイル部分の低級アルキル部分は前記  
低級アルキル基と同義である。低級アルカノイル

基としてはホルミル，アセチル等が、低級アルカノイルオキシメチル基としてはホルミルオキシメチル，アセチルオキシメチル等が例示される。

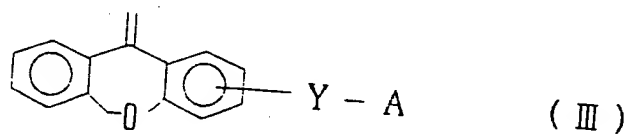
化合物（Ⅰ）の薬理上許容される塩は薬理上許容される酸付加塩，金属塩，アンモニウム塩，有機アミン付加塩，アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物（Ⅰ）の薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩，硫酸塩，リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩，マレイン酸塩，フマル酸塩，酒石酸塩，クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容される金属塩としてはナトリウム塩，カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩，カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩，亜鉛塩もあげられ、薬理上の許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン，ピペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン，グリシン，フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物（Ⅰ）は式（Ⅱ）



（式中、Y 及び A は前記と同義である）で表される化合物又は式（Ⅲ）



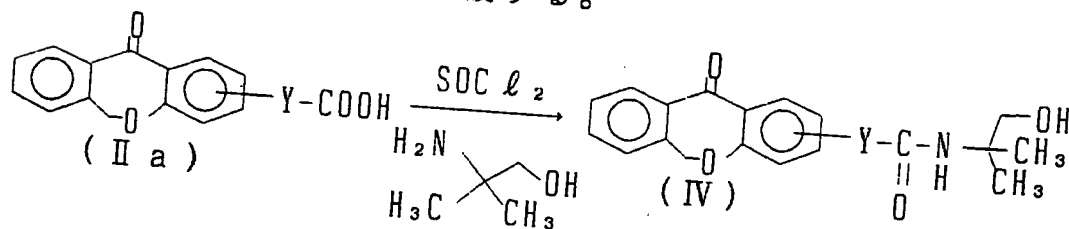
(式中、Y及びAは前記と同義である)で表される化合物より製造される。化合物(II)は、J. Med. Chem., 19, 941 (1976), 同20, 1499 (1977), および特開昭58-21679に記載されている。また、化合物(III)において-Y-A=-COOHの化合物は、特開昭58-21679に記載されており、それ以外の化合物(III)は文献未記載ではあるが、該公開公報に記載の方法に準じて合成できる。

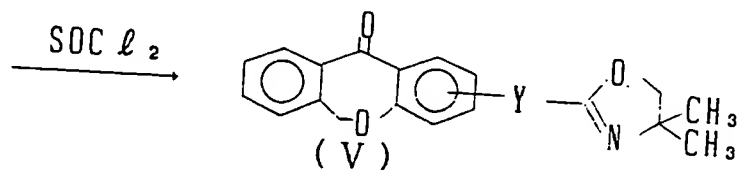
以下、基Xの種類により化合物(I)の製法を説明する。

#### 方法 1

[Xが=CH-である化合物(I)の合成(その1)]

まず次の化合物(IIa)のカルボキシ基を次の反応工程に従って保護する。



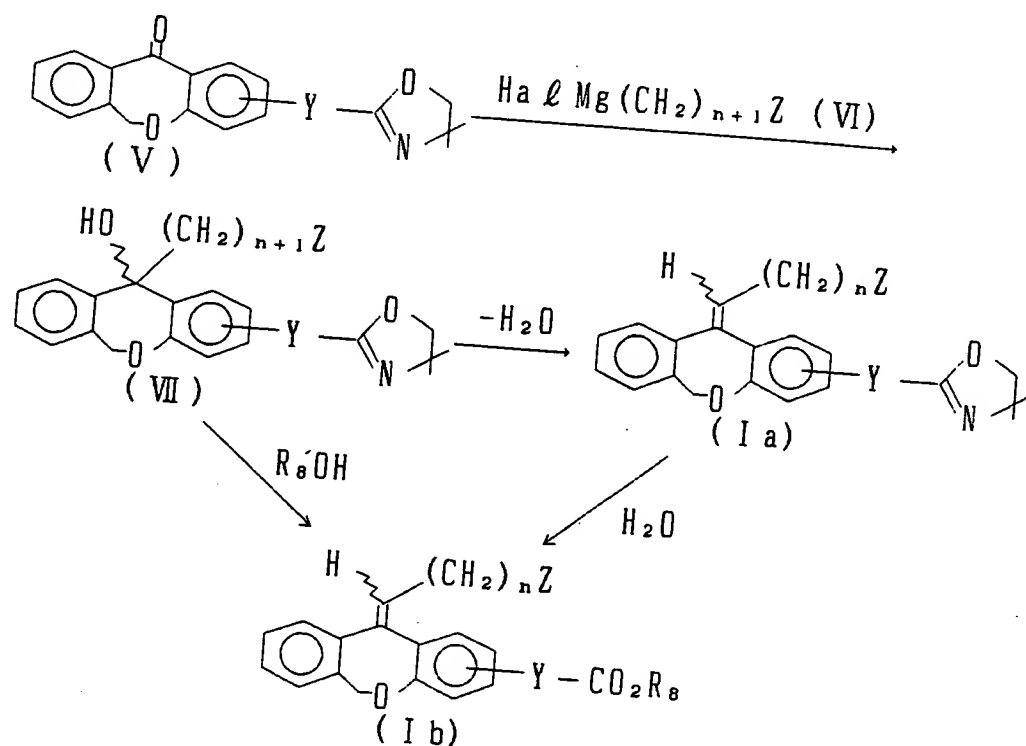


〔式中、Yは前記と同義である。II aはIIに包含される（他の番号についても同様）〕

化合物（II a）及び化合物（II a）に対し1～5当量の塩化チオニル及び1～5当量の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを不活性溶媒、例えば塩化メチレン中必要ならばトリエチルアミン等の塩基の存在下0℃～室温で1～24時間反応させることにより化合物（IV）を得る。この反応は化合物（II a）と塩化チオニルとをまず反応させ、ついで2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを反応させてもよい。

化合物（IV）を不活性溶媒、例えば塩化メチレン、トルエン、ベンゼン中1～5当量の塩化チオニルで0℃～室温で1～24時間処理することにより化合物（V）を得る。

次に化合物（V）より次の反応工程に従って化合物（I a）、（I b）を製造する。



(式中、 $Y$ ,  $Z$ ,  $n$ は前記と同義であり、 $R_8$ は水素原子又は低級アルキル基、 $R_8'$ は低級アルキル基、 $Hal$ はハロゲン原子である)。ここで低級アルキル基の定義は式(I)の各基の低級アルキル基の定義と同じである。又ハロゲン原子は塩素、臭素、ヨウ素原子等を包含する。

化合物(V)と1~5当量の化合物(VI)とを窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中反応させることにより化合物(VII)を得る。反応は0℃~室温で行い、通常1~24時間で終了する。

次に、化合物 (VII) を塩化メチレン等の不活性溶媒中ピリジン等の塩基の存在下 1 ~ 5 当量の塩化チオニルもしくはオキシ塩化リンで処理することにより化合物 (I a) を得る。反応は 0 °C ~ 室温で行い、通常 1 ~ 24 時間で終了する。

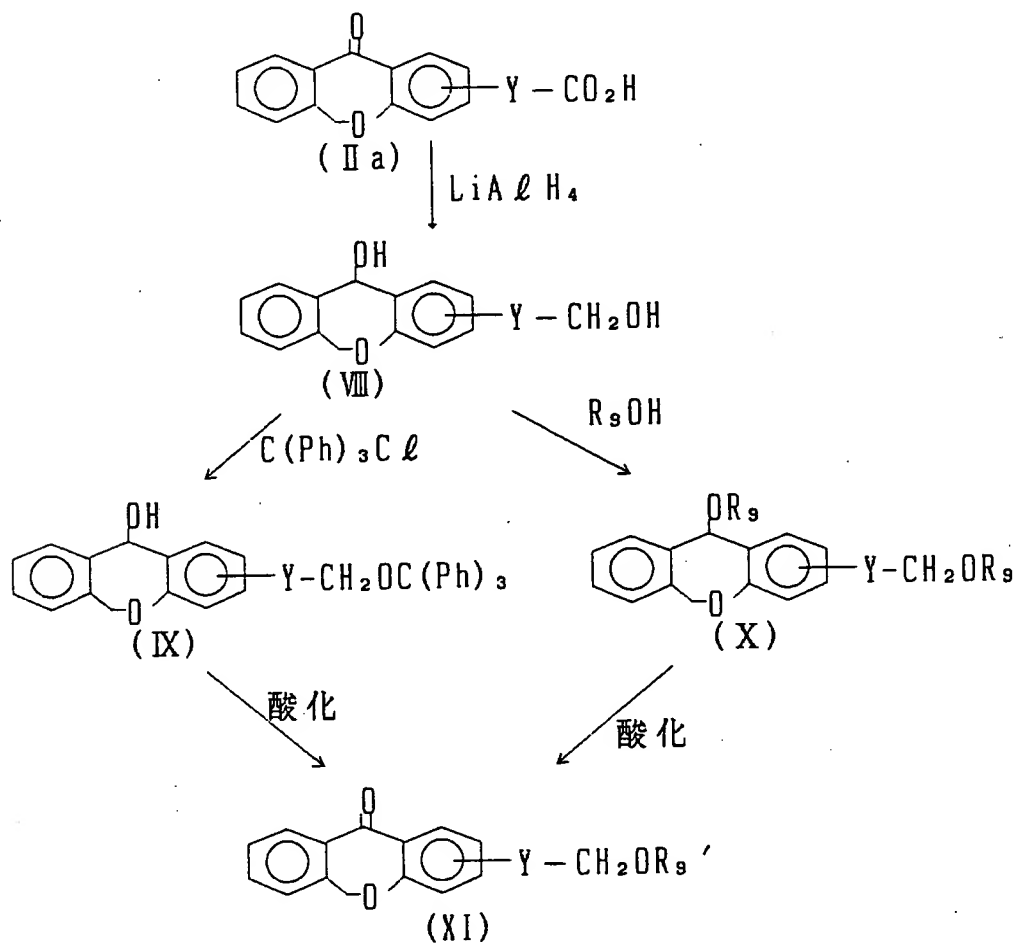
次に化合物 (I a) を含水アルコール例えばメタノール水溶液中、パラトルエンスルホン酸などの適当な酸触媒の存在下室温から溶媒の沸点に保持することにより化合物 (I b) 中  $R_8 = H$  の化合物を得る。反応は通常 1 ~ 24 時間で完了する。

又、化合物 (VII) を式  $R_8' OH$  のアルコール中パラトルエンスルホン酸等の適当な酸触媒の存在下室温 ~ 溶媒の沸点に保持することにより化合物 (I b) 中  $R_8 =$  低級アルキルの化合物を得る。反応は通常 1 ~ 24 時間で完了する。

## 方法 2

[X が  $=CH-$  である化合物 (I) の合成 (その 2)]

下記式 (II a) の化合物のカルボキシル基を次の反応工程に従って低級アルコキシメチル基もしくはトリチルオキシメチル基に変換することができる。



(式中、Yは前記と同義であり、 $R_9$ は低級アルキル基、 $R_9'$ はトリチル基又は低級アルキル基である)。ここで低級アルキル基の定義は式(I)の各基の低級アルキル基の定義と同じである。

まず化合物(IIa)をテトラヒドロフラン中1~5当量の水素化リチウムアルミニウムで0℃~室温で通常1~24時間還元して化合物(VIII)を得る。

次に化合物 (VIII) と 1 ~ 5 当量のトリチルクロリドとをピリジン中室温 ~ 100℃ で 1 ~ 24 時間反応させて化合物 (IX) を得る。

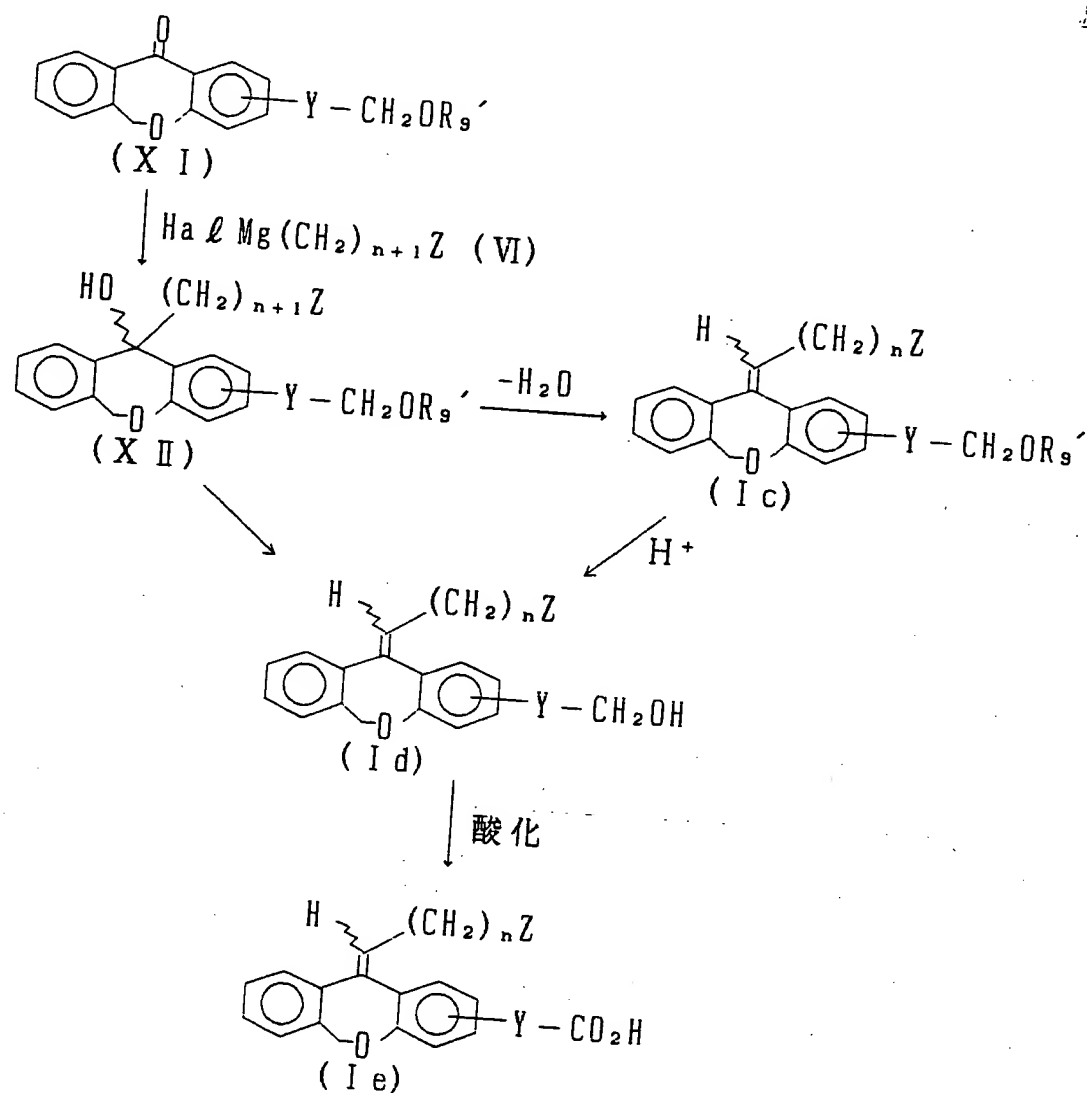
化合物 (IX) を塩化メチレン, アセトン等の不活性溶媒中 1 ~ 5 当量の適当な酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム, ピリジウムクロクロメート試薬等で酸化して化合物 (XI) 中  $R_9' =$  トリチルの化合物を得る。反応は 0℃ ~ 溶媒の沸点で行い、通常 1 ~ 24 時間で終了する。

一方、化合物 (VIII) を式  $R_9OH$  のアルコール中、硫酸等の適当な酸触媒の存在下室温 ~ 溶媒の沸点に保持することにより化合物 (X) を得る。反応は通常 1 ~ 24 時間で終了する。

次に化合物 (X) をアセトン等の不活性溶媒中 1 ~ 5 当量の適当な酸化剤、例えばジョーンズ試薬で酸化することにより化合物 (XI) 中  $R_9' =$  低級アルキルの化合物を得る。反応は 0℃ ~ 溶媒の沸点で行い、通常 1 ~ 24 時間で終了する。

化合物 (XI) から次の反応工程に従って、式 (Ic), (Id) で表される化合物を、さらに所望ならば式 (Ie) で表される化合物を合成できる。





(式中、Y, Z,  $R_{9'}$ , n,  $Ha \ell$  は前記と同義である)

化合物 (XI) とグリニヤール試薬である化合物 (VI) とを方法 1 の化合物 (V) → 化合物 (VII) の反応と同様に反応させることにより化合物 (XII) を得る。

次に化合物 (X II) を反応工程 1 の化合物 (VII) → 化合物 (I a) の反応と同様に反応させることにより化合物 (I c) を得る。

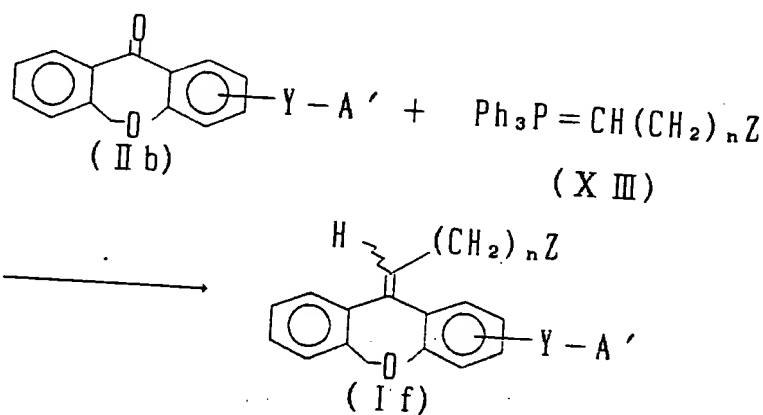
次に化合物 (I c) を含水溶媒、例えば含水ジオキサン中、パラトルエンスルホン酸等の適当な酸触媒の存在下、室温～溶媒の沸点に保持することにより化合物 (I d) を得る。反応は通常 1～24 時間で完了する。

化合物 (I d) は化合物 (X II) を含水ジオキサン等の含水溶媒中硫酸などの適当な酸触媒の存在下室温～溶媒の沸点に保持することにより 1 工程で得ることもできる。反応は通常 1～24 時間で完了する。

所望により化合物 (I d) をアセトンなどの不活性溶媒中 1～5 当量の適当な酸化剤、例えばジョーンズ試薬で酸化することにより化合物 (I e) を製造することもできる。反応は 0℃～溶媒の沸点で行い、通常 1～24 時間で終了する。

### 方法 3

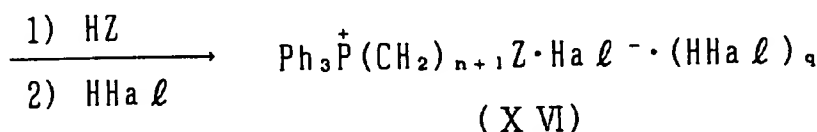
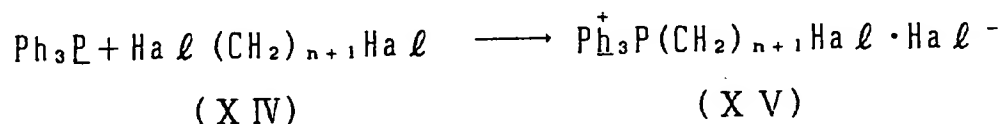
[Xが=CH-である化合物(I)の合成(その3)]



(式中、Y, Z, nは前記と同義であり、A'は基Aの定義中、低級アルカノイル基を除いた基を表す)

化合物(Ib)と1~5当量の化合物(XIII)とを不活性ガス、例えば窒素、アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中0℃~室温で通常1~24時間反応させることにより化合物(If)を得る。

ここでイリドである化合物(XIII)は C. A. 63, 16366a (1965) に記載された方法に準じて以下のごとく調製することができる。

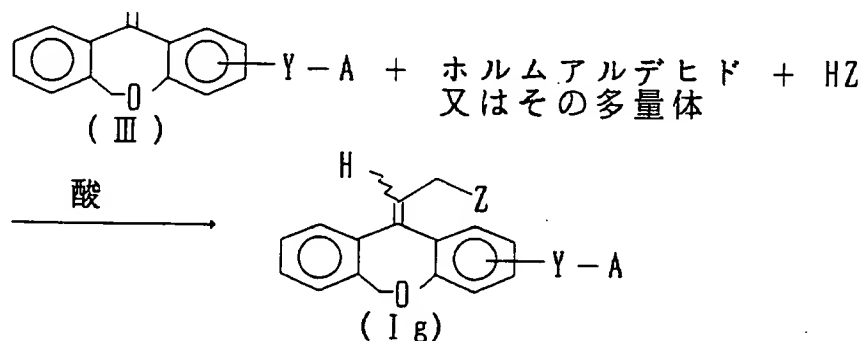


(式中、Haℓ, n, Zは前記と同義であり、qは1又は2である)

まず化合物(X IV)と当量のトリフェニルホスフィンとをトルエン中、溶媒の還流下1～24時間反応させて化合物(X V)を得る。次に化合物(X V)と1～5当量のHZとをエタノール中溶媒の還流下通常1～24時間反応させた後、過剰のHZを減圧留去し、ついで化合物(X V)に対し1～5当量のHHaℓを加え、0℃～溶媒の沸点に通常1～24時間保持してウィットヒ試薬である化合物(X VI)を得る。次に化合物(X VI)を窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、1～2当量の適当な塩基、例えばn-ブチルリチウムで処理してイリド(X III)を生成させる。反応は-78℃～室温で行い、通常1～24時間で終了する。

#### 方法 4

[X が =CH- である化合物 (I) の合成 (その 4)]



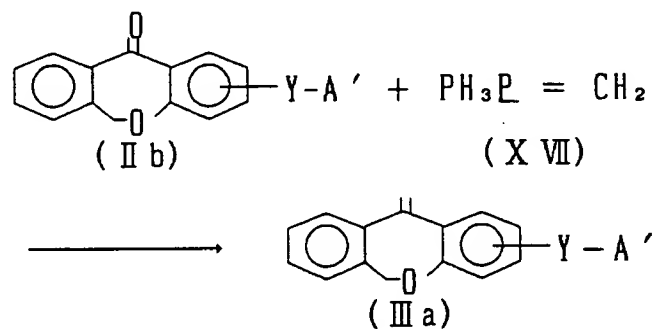
(式中、Y, Z, A は前記と同義である)

この方法は、プリンス反応として知られている  
[新実験化学講座 (丸善) 14 巻, 有機化合物の  
合成と反応 III, 1375 頁 (1977)]。

化合物 (III)、1~5 当量のホルムアルデヒド  
及び 1~5 当量の HZ を窒素, アルゴン等の不活  
性ガス雰囲気下テトラクロロエタン等の不活性溶  
媒中、酸の存在下反応させることにより、あるい  
は酸そのものを溶媒として反応させることにより  
化合物 (Ig) を製造する。

ホルムアルデヒド又は、その多量体は、ホルム  
アルデヒドのパラホルムアルデヒド, トリオキサ  
ン等を包含する。酸は酢酸, トリクロロ酢酸, ト  
リフロロ酢酸等を包含する。反応は室温~溶媒の  
沸点で行い、通常 1~24 時間で終了する。

反応原料である化合物 (Ⅲ) は特開昭 5 8 - 2 1 6 7 9 に開示された方法に準じて例えば次のようにして製造することができる。



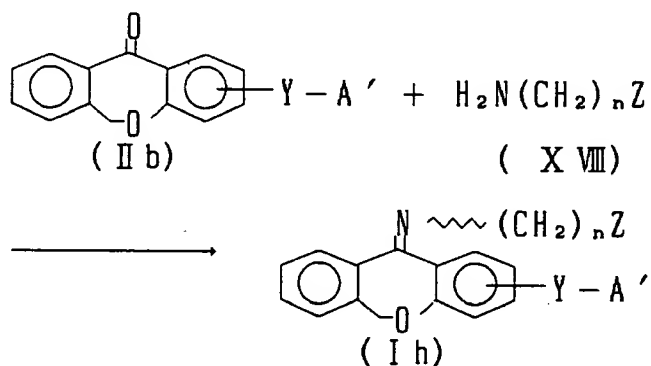
すなわち化合物 (Ⅱ b) に対し 1 ～ 5 当量のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドと 1 ～ 5 当量の n-ブチルリチウムとを不活性溶媒中 - 7 8 ℃ ～ 室温で通常 1 ～ 5 時間反応させて得たイリド (X VII) と 1 当量の化合物 (Ⅱ b) とを不活性ガス雰囲気下、不活性溶媒中 - 7 8 ℃ ～ 室温で通常 1 ～ 2 4 時間反応させることにより化合物 (Ⅲ a) を得る。

不活性ガスは窒素，アルゴン等、不活性溶媒はテトラヒドロフラン等を包含する。

ここで化合物 (Ⅲ a) の基 A' を低級アルカノイル基に変換することは後記方法 9 に述べるごとく容易にできるので、結局化合物 (Ⅲ) を調製できる。

### 方法 5

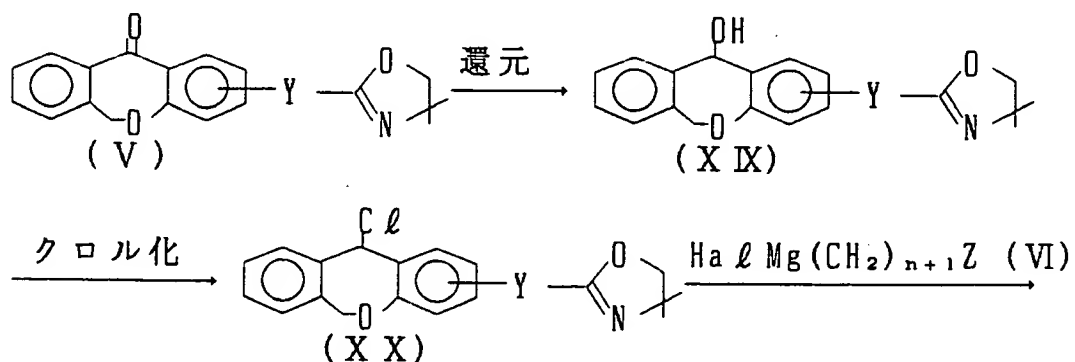
〔X が = N - である化合物 (I) の合成〕

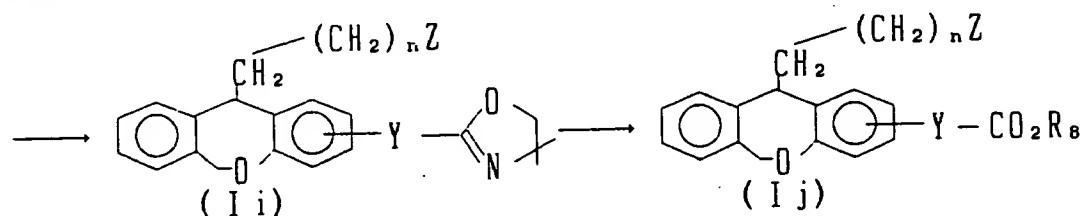


化合物 (II b) と 1 ～ 10 当量の化合物 (XVIII) とを不活性ガス、例えば窒素、アルゴン等の雰囲気下、不活性溶媒、例えばベンゼン中 1 ～ 10 当量の四塩化チタンの存在下 0℃ ～ 溶媒の沸点で 1 ～ 48 時間反応させることにより化合物 (I h) を得る。

### 方法 6

〔X が -CH<sub>2</sub>- である化合物 (I) の合成 (その 1) 〕





(式中、Y, Z, n, R<sub>8</sub>, H a l は前記と同義である)

化合物(V)をテトラヒドロフラン、メタノール等の不活性溶媒中1~5当量の水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等で0℃~室温で通常1~24時間還元することにより化合物(XIX)を得る。

次に化合物(XIX)と1~5当量の塩化チオニルもしくはオキシ塩化リンとを適当な塩基例えばピリジン中で0℃~室温で反応させて化合物(XX)を得る。

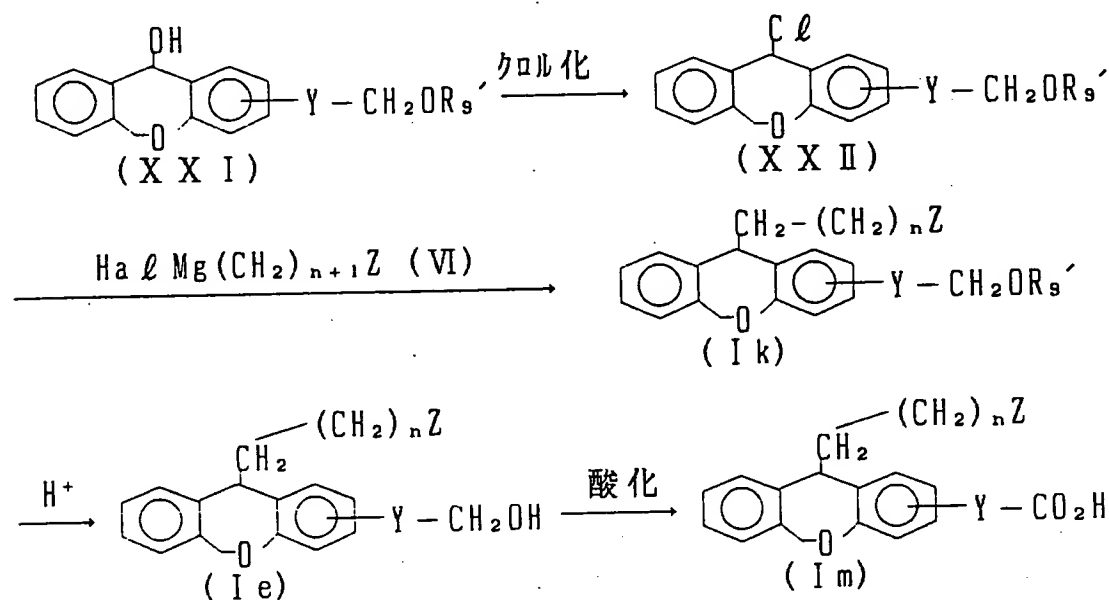
ついで化合物(XX)と1~5当量の化合物(VI)とを方法1の化合物(V)→化合物(VII)の反応と同様に反応させて化合物(Ii)を得る。

化合物(Ii)は方法1の化合物(VII)→(Ib)もしくは化合物(Ia)→(Ib)の反応と同様な反応に服せしめて化合物(Ij)に変換することができる。



# 方法 7

[Xが-CH<sub>2</sub>-である化合物 (I) の合成  
(その2)]



まず化合物 (XXI) を方法 6 と同様にクロル化して化合物 (XXII) を得、ついで化合物 (XXII) と化合物 (VI) とを方法 6 と同様に反応させて化合物 (Ik) を得る。化合物 (Ik) は方法 2 と同様に処理して化合物 (Ie) さらに化合物 (Im) へ導くことができる。

ここで出発原料 (XXI) はその定義中に化合物 (IX) を包含し、又化合物 (XI) をテトラヒドロフラン、メタノール等の不活性溶媒中 1~5 当量の水素化リチウムアルミニウムもしくは水素化ホウ素ナトリウムで 0℃~室温で通常 1~2 4

時間還元することにより得ることができる。

#### 方法 8

〔Xが $-\text{CH}_2-$ である化合物 (I) の合成  
(その3)〕

Xが $-\text{CH}_2-$ である化合物 (I) の合成法として方法 6. 7 を示したが、これらに限定されるものではない。例えば方法 1 ~ 4 に示した製造法により得られる化合物 (I a) ~ (I g) を適当な還元方法、例えばパラジウム炭素等を触媒として用いる水素添加反応に付して還元することにより、Xが $-\text{CH}_2-$ である化合物 (I) を合成することができる。

#### 方法 9

方法 1 ~ 8 に示した製造法においては、必ずしも A として定義した基を有する化合物を直接与えない場合がある (例えば、方法 3 では A が低級アルカノイル基である化合物 (I) は得られない)。しかし各製造法によって得られた生成物を、有機合成化学で常用される方法、例えば酸化、還元、加水分解反応に付すことにより容易にかかる化合物を合成できる。例えば、A がホルミル基である化合物 (I) を得るためには対応するヒドロキシメチル基を有する出発原料 (II b) に方法 3 を適用したのち酸化反応を行えばよい。

上記各製造方法における中間体及び目的化合物は有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、有機溶媒、例えば酢酸エチル、塩化メチレン等による抽出、乾燥、濃縮、再結晶、カラムクロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

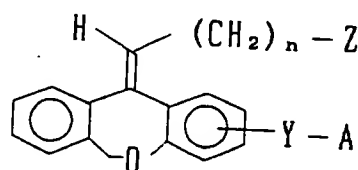
以上の各製造法によって得られる (I a) ~ (I h) の化合物は、ジベンズ [b, e] オキセピンの 1 1 位における立体化学に関し、(I a), (I b), (I c), (I d), (I g), (I h) においては、トランス型が、また (I f) においては、シス型がより多く生ずる傾向にある。

化合物 (I i) ~ (I m) を除く化合物 (I) が、シス・トランスの混合物で得られた場合、それらの単離精製は、有機合成化学において通常行われる方法、例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶等により可能である。

所望によりシス型をトランス型に異性化させることが可能であり、その方法は、酢酸還流中、パラトルエンスルホン酸などの適当な酸触媒の存在下、1 ~ 2 4 時間処理することを包含する。

なお、化合物 (I) についてシス体 (又はシン体)、トランス体 (又はアンチ体) の表示は、2 重結合の側鎖がオキセピンの酸素と同じ側にある

ものがシス体（又はシン体）、これと逆のものがトランス体（又はアンチ体）である。例えば、下記の化合物はシス体である。



化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、通常の方法により塩を形成させればよい。

各製造法によって得られる化合物（I）もしくはその薬理上許容される塩の具体例を第1表に、それらの構造を第2表に示す。それらの理化学的性質としては特に重要な、NMRにおける特徴的なシグナルと、HPLCにおける保持時間を第3表、第4表に示す。



第 1 表

化合物番号

化合物 ( I )

1	シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸メチル
	トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ キセピン-2-カルボン酸メチル
2	シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸エチル
	トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ キセピン-2-カルボン酸エチル
3	シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸
	トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ キセピン-2-カルボン酸
4	シス-11-(3-ジエチルアミノプロピリデン) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸メチル
	トランス-11-(3-ジエチルアミノプロピリ デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ セピン-2-カルボン酸メチル
5	シス-11-(3-ジエチルアミノプロピリデン) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸
	トランス-11-(3-ジエチルアミノプロピリ デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ キセピン-2-カルボン酸
6	シス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)- 6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ ン-2-カルボン酸メチル

6 トランス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

シス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)-  
6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン  
-2-カルボン酸

7 トランス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸

シス-11-(4-ジメチルアミノブチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

8 トランス-11-(4-ジメチルアミノブチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸メチル

シス-11-(4-ジメチルアミノブチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸

9 トランス-11-(4-ジメチルアミノブチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸

シス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)エ  
チリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-カルボン酸メチル

10 トランス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)  
エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-カルボン酸メチル

シス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)エ  
チリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-カルボン酸

11 トランス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)  
エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-カルボン酸

シス-11-(2-モルホリノエチリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-  
2-カルボン酸メチル

12

トランス-11-(2-ホルホルノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

13 シス-11-(2-ホルホルノエチリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-  
2-カルボン酸

トランス-11-(2-ホルホルノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸

14 シス-11-(2-チオホルホルノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

トランス-11-(2-チオホルホルノエチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸メチル

15 シス-11-(2-チオホルホルノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸

トランス-11-(2-チオホルホルノエチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸

16 シス-11-(2-ピロリジノエチリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-  
2-カルボン酸メチル

トランス-11-(2-ピロリジノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

17 シス-11-(2-ピペリジノエチリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-  
2-カルボン酸メチル

トランス-11-(2-ピペリジノエチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-カルボン酸メチル

18 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-酢酸メチル

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-酢酸メチル

シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸エチル 19

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-酢酸エチル

シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸 20

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-酢酸

シス-11-(4-ジメチルアミノブチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸メチル 21

トランス-11-(4-ジメチルアミノブチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸メチル

シス-11-(4-ジメチルアミノブチリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸 22

トランス-11-(4-ジメチルアミノブチリデ  
ン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸

シス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)-  
6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸メチル 23

トランス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸メチル

シス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)-  
6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセ  
ピン-2-酢酸 24



トランス-11-(3-ピロリジノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-2-酢酸

25 シス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)エ  
チリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸メチル

トランス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)  
エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸メチル

26 シス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)エ  
チリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸

トランス-11-[2-(4-メチルピペラジノ)  
エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸

27 シス-3-[11-(3-ジメチルアミノプロピ  
リデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-イル]-プロピオン酸メチル

トランス-3-[11-(3-ジメチルアミノプ  
ロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-イル]-プロピオン酸メチル

28 シス-3-[11-(3-ジメチルアミノプロピ  
リデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-イル]-プロピオン酸

トランス-3-[11-(3-ジメチルアミノプ  
ロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-イル]-プロピオン酸

29 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-3-酢酸メチル

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キセピン-3-酢酸メチル

30 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピ  
ン-3-酢酸

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-3-酢酸

31 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-2-(2-ヒドロキシエチル)-6,11-ジヒ  
ドロジベンズ [b, e] オキシセピン

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-2-(2-ヒドロキシエチル)-6,11  
-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセピン

32 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-2-(2-トリフエニルメチルオキシメチル)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセピ  
ン

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-2-(2-トリフエニルメチルオキシ  
エチル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキシセピン

33 シス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6,11-ジ  
ヒドロジベンズ [b, e] オキシセピン

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
デン)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシセピン

34 シン-11-(2-ジエチルアミノエチル)イミ  
ノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシ  
セピン-2-カルボン酸メチル

アンチ-11-(2-ジエチルアミノエチル)イ  
ミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸メチル

35 シン-11-(2-ジエチルアミノエチル)イミ  
ノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシ  
セピン-2-カルボン酸

アンチ-11-(2-ジエチルアミノエチル)イ  
ミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-カルボン酸

36 シン-11-(2-ジメチルアミノエチル)イミ  
ノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキシ  
セピン-2-酢酸メチル  
(34)



アンチ-11- (2-ジメチルアミノエチル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸メチル

37

シン-11- (2-ジメチルアミノエチル) イミ  
ノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ  
ピン-2-酢酸

アンチ-11- (2-ジメチルアミノエチル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸

38

シン-11- (2-ジエチルアミノエチル) イミ  
ノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ  
ピン-2-酢酸メチル

アンチ-11- (2-ジエチルアミノエチル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸メチル

39

シン-11- (2-ジエチルアミノエチル) イミ  
ノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ  
ピン-2-酢酸

アンチ-11- (2-ジエチルアミノエチル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸

40

シン-11- (3-ジメチルアミノプロピル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸メチル

アンチ-11- (3-ジメチルアミノプロピル)  
イミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-酢酸メチル

41

シン-11- (3-ジメチルアミノプロピル) イ  
ミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-2-酢酸

アンチ-11- (3-ジメチルアミノプロピル)  
イミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-酢酸

42

シン-3- [11- (2-ジエチルアミノエチル)  
イミノ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キシセピン-2-イル] -プロピオン酸メチル

アンチ-3-[11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-2-イル]

シン-3-[11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-2-イル]

アンチ-3-[11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-2-イル]

シン-2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-2-イル]

アンチ-2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-2-イル]

シン-2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-2-イル]

アンチ-2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-2-イル]

シン-11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-3-酢酸

アンチ-11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-3-酢酸

シン-11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-3-酢酸

アンチ-11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸]オキセピン-3-酢酸

シン-11-(3-ジメチルアミノプロピル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ酸メチル]オキセピン-3-酢酸



アンチ-11-(3-ジメチルアミノプロピル)  
イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キセピン-3-酢酸メチル

シン-11-(3-ジメチルアミノプロピル) イ  
ミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-3-酢酸

49

アンチ-11-(3-ジメチルアミノプロピル)  
イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キセピン-3-酢酸

50

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-6,11-  
ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-  
カルボン酸メチル

51

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-6,11-  
ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-  
カルボン酸

52

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-6,11-  
ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-  
酢酸

53

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-2-  
-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-  
イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン

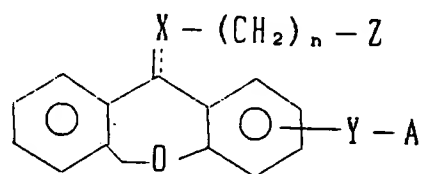
54

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-  
-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-  
イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン



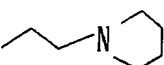
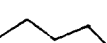
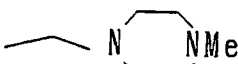
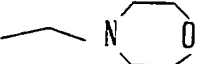
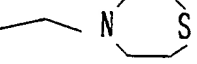
化合物番号

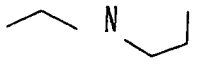
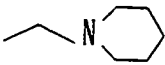

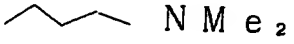
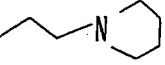
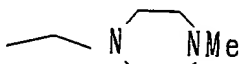
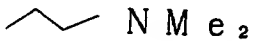
- 3' 化合物 3 の  $1/2$  フマル酸塩  $1/5$  水和物 (トランス体 99%)
- 5' 化合物 5 の フマル酸塩  $1/3$  水和物 (シス体 99%)
- 7' 化合物 7 の フマル酸塩 1 水和物 (シス体 70%)
- 11' 化合物 11 の 2 フマル酸塩  $1/2$  水和物 (トランス体 100%)
- 13' 化合物 13 の  $1/2$  フマル酸塩  $1/2$  水和物 (トランス体 93%)
- 15' 化合物 15 の フマル酸塩 (トランス体 100%)
- 20' 化合物 20 の フマル酸塩  $3/2$  水和物 (トランス体 95%)
- 26' 化合物 26 の フマル酸塩  $2/3$  水和物 (トランス体 88%)
- 28' 化合物 28 の フマル酸塩  $1/2$  水和物 (トランス体 63%)
- 31' 化合物 31 の  $1/2$  フマル酸塩 1 水和物 (トランス体 95%)
- 33' 化合物 33 の フマル酸塩 (シス体 100%)
- 35' 化合物 35 の ナトリウム塩 1 水和物 (アンチ : シン = 1 : 1)
- 43' 化合物 43 の ナトリウム塩 (アンチ体 98%)
- 45' 化合物 45 の ナトリウム塩 1 水和物 (アンチ体 99%)

第 2 表

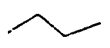
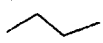
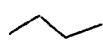
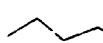
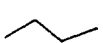
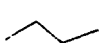
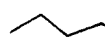
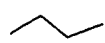


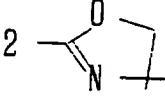
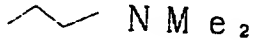
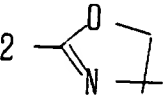
Me : メチル基  
Ph : フェニル基  
Et : エチル基

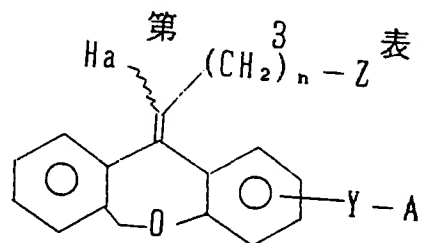
化合物番号	X	- Y - A	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - Z
1	CH	2 - COOMe	 NMe <sub>2</sub>
2	"	2 - COOEt	"
3	"	2 - COOH	"
4	"	2 - COOMe	 NEt <sub>2</sub>
5	"	2 - COOH	"
6	"	2 - COOMe	
7	"	2 - COOH	"
8	"	2 - COOMe	 NMe <sub>2</sub>
9	"	2 - COOH	"
10	"	2 - COOMe	
11	"	2 - COOH	"
12	"	2 - COOMe	
13	"	2 - COOH	"
14	"	2 - COOMe	
15	"	2 - COOH	"

化合物番号	X	- Y - A	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - Z
16	CH	2 - COOMe	
17	"	2 - COOMe	
18	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	
19	"	2-CH <sub>2</sub> COOE <sub>t</sub>	"
20	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
21	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	
22	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
23	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	
24	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
25	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	
26	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
27	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOMe	
28	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	"
29	"	3-CH <sub>2</sub> COOMe	"
30	"	3-CH <sub>2</sub> COOH	"
31	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	"
32	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(Ph) <sub>3</sub>	"
33	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	"



化合物番号	X	- Y - A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -Z
34	N	2-COOMe	 NEt <sub>2</sub>
35	"	2-COOH	"
36	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	 NMe <sub>2</sub>
37	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
38	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	 NEt <sub>2</sub>
39	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
40	"	2-CH <sub>2</sub> COOMe	 NMe <sub>2</sub>
41	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"
42	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOMe	 NEt <sub>2</sub>
43	"	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	"
44	"	2-CH(CH <sub>3</sub> )COOMe	 NMe <sub>2</sub>
45	"	2-CH(CH <sub>3</sub> )COOH	"
46	"	3-CH <sub>2</sub> COOMe	"
47	"	3-CH <sub>2</sub> COOH	"
48	"	3-CH <sub>2</sub> COOMe	 NMe <sub>2</sub>
49	"	3-CH <sub>2</sub> COOH	"
50	CH <sub>2</sub>	2-COOMe	 NMe <sub>2</sub>
51	"	2-COOH	"
52	"	2-CH <sub>2</sub> COOH	"

化合物番号	X	- Y - A	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - Z
53	CH	2 	
54	CH <sub>2</sub>	2 	"



化合物	Haプロトンのケミカルシフト (ppm)		測定溶媒
	シス	トランス	
1	5.67	6.06	A
2	5.70	6.07	A
3	5.72	6.09	B
4	5.69	6.05	A
5	5.73	—	B
6	5.70	6.07	A
7	5.71	6.09	B
8	5.70	6.08	A
9	5.71	6.08	B
10	5.85	6.22	A
11	—	6.11	B
12	5.81	6.20	A
13	5.81	6.13	B
14	5.81	6.18	A
15	5.80	6.13	B
16	5.83	6.19	A
17	5.92	6.28	A

18	5. 6 9	6. 0 6	A
19	5. 7 0	6. 0 7	A
20	5. 6 6	6. 0 0	B
21	5. 6 6	6. 0 2	A
22	5. 6 7	6. 0 2	B
23	5. 6 9	5. 9 9	A
24	5. 6 0	5. 9 2	A
25	5. 8 4	6. 1 7	A
26	5. 7 2	6. 0 5	B
27	5. 6 9	6. 5 7	A
28	5. 5 0	5. 9 9	B
31	5. 6 6	5. 9 9	A
32	5. 6 9	6. 9 7	A
33	5. 6 5		A

A = C D C  $\ell$  <sub>3</sub>

B = D M S O - d <sub>6</sub>

第 4 表  
H P L C における保持時間

化合物	測定溶媒 (分)		溶出溶媒
	シス	トランス	
3	1 0.3 3	8.3 3	B
5	7.1 9	6.0 6	C
7	1 0.8 3	8.7 9	B
9	1 4.2 6	1 1.4 0	B
11	2 7.0 6	2 1.3 3	A
13	1 6.5 9	1 3.1 3	A
15	—	1 4.7 3	A
20	9.9 3	7.4 6	B
22	1 1.1 0	8.4 0	B
24	1 0.5 0	8.0 0	B
26	1 1.2 0	8.9 3	B
28	1 1.6 0	9.1 0	B
33	1 1.0 6	—	B

測定機器 : SHIMAZU LC-3A

測定条件 :

カラム 山村科学 YMC A-312  
溶離液 イオンペアー系 3種類

A 0.01 M P I C B-8  
in 54.3 % MeOH

B 0.01 M P I C B-8  
in 61.3 % MeOH

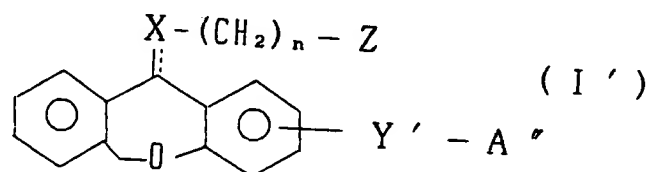
C 0.01 M P I C B-8  
in 66.0 % MeOH

\* P I C : ウォーターズ社製 P I C 試薬

圧力 85 ~ 95 kg / cm<sup>2</sup>

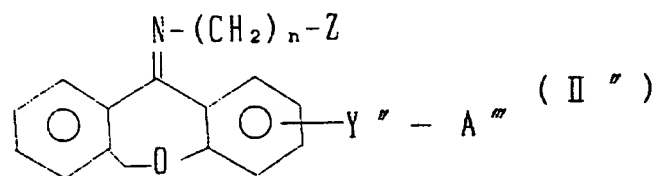
温度 室温

こうにして製造される化合物 (I) は抗アレルギー作用又は / 及び抗炎症作用を有するが、その中で、次の式 (I') で表される化合物は特に抗アレルギー作用が、次の式 (I'') で表される化合物は特に抗炎症作用が優れている。



[式中、X, n 及び Z は前記と同義である。

-Y'-A'' は X が =CH- 又は -CH<sub>2</sub>- であるときは -Y-A (式中、Y 及び A は前記と同義である) を表し、X が =N- であるときは母核の 2 位に結合した場合の -Y-A (式中、Y 及び A は前記と同義である) を表す。]



〔式中、 $n$  及び  $Z$  は前記と同義である。 $\text{Y}''$  は母核の 2 位又は 3 位に置換した  $-\text{CH}_2-$  又は  $-\text{CHR}_3-$  (式中、 $\text{R}_3$  は低級アルキル基を表す) を表し、 $\text{A}''$  はヒドロキシメチル基, 低級アルコキシメチル基, トリフェニルメチルオキシメチル基, 低級アルカノイルオキシメチル基, ホルミル基, カルボキシ基, 低級アルコキシカルボニル基, トリフェニルメチルオキシカルボニル基、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$  (式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2$  は同一もしくは異なって水素原子又は低級アルキル基を表す)、4, 4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル基又は  $-\text{CONHOH}$  を表す。〕

次に化合物 (I) の抗アレルギー作用、抗炎症作用を説明する。

#### 抗アレルギー作用試験

抗アレルギー作用はラット 48 時間 homologous PCA (passive cutaneous anaphylaxis) 試験に従って検討した。なお、実験動物として、抗血清の採取には体重 180 ~ 220 g の Wistar 系雄性ラットを、PCA 試験には体重 120 ~ 140 g の Wistar 系雄性ラットを用いた。

A) 抗EWAラット血清の調製

Stotland and Shareの方法 (Canad. J. Physiol. Pharmacol. 52, 1114, 1974) によって抗卵白アルブミン (EWA) ラット血清を調製した。すなわち、1 mgのEWAを aluminum hydroxide gel 20 mgおよび百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン 0.5 mlと混和し、ラットの足趾皮下に4分割して投与した。14日後、頸動脈から採血し、血清を分離して、 $-80^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。この抗血清の48時間 homologous PCA の力価は1:32であった。

B) ラットの48時間 homologous PCA 試験

1群3匹のラットを用い、除毛した背部皮内2ヵ所に生理食塩液で8倍に希釈した抗EWAラット血清 0.05 mlずつを注射して受動的に感作した。47時間後に本発明化合物又はその溶液 (生理食塩液又はCMC溶液) を経口投与し、その1時間後、抗原EWA 2 mgを含む1%エバンスブルー生理食塩液 0.5 ml / 100 gを尾静脈内投与した。30分後、動物を放血致死させ、皮膚を剝離して青染部の漏出色素量を Katayama らの方法 [Microbiol. Immunol. 22, 89(1978)] に従い測定した。すなわち、青染部をハサミで切り取り、1N KOH 1ml を入れた試験管に入れ、24時間、



37℃でインキュベートした。0.6 N リン酸・アセトン (5 : 13) 混液 9 ml を加え、振とう後、2500 rpm、10 分間遠心分離し、上清の 620 μm における吸光度を測定し、予め作成した検量線より漏出色素量を定量した。2 ヶ所の平均値をもって 1 個体の値とし、次式より各個体別の抑制率を算出した。

抑制率 (%) =

$$\left( \frac{\text{溶媒投与群の平均漏出量} - \text{テスト化合物投与群の漏出量}}{\text{溶媒投与群の平均漏出量}} \right) \times 100$$

なお、抑制率が 50 % 以上の場合を PCA 抑制作用陽性とし、3 個体中少なくとも 1 個体に陽性例が認められる最小投与量をもって最小有効量 (MED) とした。その結果を第 5 表に示す。

#### 急性毒性試験

体重  $20 \pm 1$  g の dd 系雄マウスを 1 群 3 匹用い、本発明にかかわる化合物を経口 (po : 300 mg/kg) または腹腔内 (ip : 100 mg/kg) で投与した。投与後 7 日後の死亡状況を観察し MLD (最小死亡量) 値を求めた。その結果を第 5 表に示す。

#### 抗炎症作用試験

抗炎症作用は、ラットカラゲニン足浮腫法 [J. Pathol. 104, 15-29 (1971)] に従って試験した。体重 150 g の Wistar 系雄性ラットを一群 3 匹



として使用した。試験化合物を0.3%CMC水溶液に懸濁して動物に経口投与し、60分後に1%カラゲニンを右後肢足蹠部に0.1ml/ラットあたり皮下注射してカラゲニン足浮腫を作成した。

カラゲニン投与直前と投与3時間後に足容積を腓骨外果の直上まで水に浸漬し、プレチスモ計を用いて測定した。

カラゲニン投与直前と投与3時間後の足容積の比を求め、次に各比を対照群(0.3%CMC投与群)の比と比較し浮腫の抑制率を算出した。

結果を第6表に示す。

第 5 表

化合物番号	急性毒性 (MLD)		抗アレルギー作用 陽性個体数 (1群3個体中) 投与量						MED mg/kg
	po	ip	100	10	1	0.1	0.01	0.001	
3 (シス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
3' (トランス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
5' (シス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	1
7' (シス:トランス =7:3)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	1
9 (シス:トランス =91:9)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	1
11' (トランス)	>300	>100	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	10
13' (シス:トランス =7:93)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	10
15' (トランス)	—	—	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	100
20' (トランス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
20 (トランス)	>300	>100	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	0.1

20 (シス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	0.01
22 (シス:トランス =92:8)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
26' (シス:トランス =12:88)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	1
28' (シス:トランス =37:63)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	0.01
28 (シス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
28 (トランス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	0.01
31' (トランス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
31 (トランス)	>300	>100	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	0.1
31 (シス)	200	>100	—	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	0.1
33' (シス)	NT	NT	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	1
35' (シン:アンチ =1:1)	300>	100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	—	10
37 (シン:アンチ =8:92)	300>	100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	—	—	—	10



39 (シン:アンチ =2:98)	300> 100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{3}$	-	-	1
41 (シン:アンチ =3:97)	300> 100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{3}$	-	-	1
43' シン:アンチ 混合物	300> 100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{0}{3}$	-	-	10
45' (アンチ)	300> 100>	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{3}$	-	-	1

第 6 表

化合物	カラゲニン足浮腫抑制率 (%) (一群 3 匹平均値, 100 mg / kg 経口投与)
3 7	5 1. 6
3 9	5 0. 2
4 1	3 8. 7
4 5'	6 3. 1
4 7	4 6. 0
4 9	2 4. 1

第 5 表, 第 6 表に例証されるごとく、化合物 (I) 及びその薬理上許容される塩は PCA 抑制作用又は / 及びカラゲニン足浮腫抑制作用を有する。PCA 抑制作用は皮膚肥満細胞からのヒスタミンなどのケミカルメディエーターの遊離の抑制作用に基づくものと考えられ、従って化合物 (I) 及びその薬理上許容される塩はヒスタミンなどのケミカルメディエーターによる気管収縮作用によって生ずる気管支喘息のようなアレルギー性疾患の治療に有効であると考えられる。一方、カラゲニン足浮腫抑制作用は主としてプロスタグランジン合成阻害作用に基づくものと考えられる。従って化合物 (I) 及びその薬理上許容される塩は過剰のプロスタグランジンによって引き起こされる急性炎症及びリウマチ疾患の治療に有効であると考えられる。化合物 (I) 中には上記両作用を

併せもつ化合物も含まれており、これらの化合物は炎症を伴ったアレルギー性疾患の治療に有用であると考えられる。

化合物（I）及びその薬理上許容される塩はその薬理作用にかんがみて、投与目的に対する各種の製薬形態で使用可能である。本発明の製薬組成物は活性成分として、有効な量の化合物（I）の遊離体またはその薬理上許容される塩を薬理上許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容しうる担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤の如き経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、アルキルパラヒドロキシベンゾエートなどの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセルおよび錠剤は、ラクトース、グルコース、

シュークロース、マニトールなどの賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、マグネシウム、ステアレート、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセルは投与が容易であるという理由で最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセルを製造する際には個体の製薬担体を用いられる。また注射用の溶液は、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。化合物 (I) の有効用量は  $1 \sim 20 \text{ mg/kg/day}$  であり、その投与回数は1日3～4回が好ましい。

以下に参考例、実施例を示す。

#### 参考例 1

(原料 1) 11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベン  
ズ [b, e] オキセピン-2-カル  
ボン酸メチル

p-ヒドロキシ安息香酸メチルのナトリウム塩  
(348.9 g), フタリド (402.4 g) および  
塩化ナトリウム (200 g) を  $150^\circ\text{C}$  で6時間  
攪拌する。反応終了後、室温まで冷却した後、10  
%酢酸水溶液 4 l を加え、室温で一晩放置する。



室温で3時間攪拌した後、結晶を汙別する。結晶に水6ℓを加え、室温で30分間攪拌した後、結晶を汉別する。結晶にトルエン3ℓを加え室温で1時間攪拌を行い、結晶を汉別後、減圧加熱乾燥することにより、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)メチル安息香酸(393.9 g)を得る。  
I R (K B r 錠剤) : 3400, 1700, 1610, 1260, 1235 cm<sup>-1</sup>

このようにして得られた2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)メチル安息香酸(392.7 g)を塩化メチレン5.0ℓに懸濁させ、無水トリフルオロ酢酸266.0 gを加え、室温で一時間攪拌した後、三フッ化ホウ素エチルエーテル複合体19.4 gを加え室温で2時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、分液後、有機層を希カセイソーダ水溶液、水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(335.3 g)を白色結晶として得る。

融点, 元素分析は第7表に示す。

I R (K B r 錠剤) : 1710, 1650, 1610, 1250, 1010 cm<sup>-1</sup>

N M R (C D C ℓ<sub>2</sub>, δ, ppm) : 3.84(s, 3H), 5.14(s, 2H), 6.87-8.93(m, 7H)

参考例 2 ~ 5

(原料 2) 11-オキソ-6,11-ジヒドロジベン  
ズ [b, e] オキセピン-2-酢酸

(原料 3) 11-オキソ-6,11-ジヒドロジベン  
ズ [b, e] オキセピン-3-酢酸

(原料 4) 2-(11-オキソ-6,11-ジヒドロ  
ジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-イル)-プロピオン酸

(原料 5) 3-(11-オキソ-6,11-ジヒドロ  
ジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-イル)-プロピオン酸

原料 2 ~ 5 は、それぞれ参考例 1 の p-ヒドロ  
キシ安息香酸メチルを p-ヒドロキシフェニル酢  
酸, m-ヒドロキシフェニル酢酸, 2-(p-ヒ  
ドロキシフェニル)-プロピオン酸, 3-(p-  
ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸に変えるこ  
とにより同様に製造できる。

融点, 元素分析を第 7 表に示す。

参考例 6

(原料 6) 11-メチレン-6,11-ジヒドロジベ  
ンズ [b, e] オキセピン-2-カ  
ルボン酸メチル

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (25  
g) をテトラヒドロフラン (100ml) に懸濁し、

これに窒素雰囲気氷冷下、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液（1.6規定，40ml）を滴下する。氷冷下30分間攪拌したのち11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチル（15g）をテトラヒドロフラン（250ml）に溶解した溶液を滴下し、さらに室温にて2時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 3：1）にて精製し目的生成物（3.7g）を得る。

無色油状

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.83(s, 3H),  
5.15(s, 2H), 5.29(s, 1H), 5.74(s, 1H),  
6.69-8.22(m, 7H)

融点，元素分析は第7表に示す。

参考例 7

（原料 7）11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-酢酸メチル

参考例 6 における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルを11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-酢酸に変えることにより、

同様に製造することができる。

無色油状

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.48(s, 2H),  
3.61(s, 3H), 5.05(s, 2H), 5.20(s, 1H),  
5.62(s, 1H), 6.59-7.43(m, 7H)

IR (液膜, cm<sup>-1</sup>) 2950, 1740, 1615, 1490, 1010  
融点, 元素分析は第7表に示す。

#### 参考例 8

(原料8) 11-メチレン-6,11-ジヒドロジベン  
ズ [b, e] オキセピン-2-酢酸  
11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸メチル (原料7, 参考例7)  
(2.9 g) をメタノール (200 ml) と2規定水  
酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) の混合溶媒中で  
2時間加熱還流する。放冷後減圧下濃縮したのち、  
4規定塩酸水溶液を加えてpH 1.0に調整する。  
酢酸エチル (500 ml) にて抽出し、1規定塩酸  
水溶液, 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト  
リウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去する。  
得られた粗生成物をヘキサンにて晶出させ、目的  
生成物 (2.7 g) を得る。

白色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , ppm) 3.45  
(s, 2H), 5.02(s, 2H), 5.16(s, 1H), 5.60

(60)

(s, 1H), 6.45-7.44(m, 7H)

融点, 元素分析は第7表に示す。

#### 参考例 9

(原料9) 11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸メチル

参考例6における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチルを11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸に変えることにより同様に製造することができる。

#### 参考例 10

(原料10) 11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸

参考例8における11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸メチルを11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸メチルに変えることに、より同様に合成できる。

	融点 (°C)	元素分析 (%) 又はマススペクトル (m/z)
原料 7	シラップ	$C_{18}H_{16}O_3$ として (M + 280)
原料 8	162-163 (水)	$C_{17}H_{14}O_3$ として C                  H 計算値    76.68        5.30 実測値    76.29        5.16

# 参考例11

(試薬1) (3-ジメチルアミノプロピル) -  
トリフェニルホスホニウムブロミド  
臭化水素酸塩

トリフェニルホスフィン (350.0 g) とジブ  
ロモプロパン (270.0 g) をトルエン (700  
ml) に懸濁し、これを25時間加熱還流する。放  
冷後生成物を濾取しトルエン (2 l) で洗浄する  
ことにより (3-ブロモプロピル) -トリフェニ  
ルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩 (550.0 g)  
を得る。

融点    233-234°C

次にこの (3-ブロモプロピル) -トリフェニ  
ルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩 (100.0 g)  
をエタノール (500 ml) に懸濁し、これにジメ  
チルアミン水溶液 (50%) (300 ml) を加え、

10分間加熱還流したのち、放冷する。減圧下、溶媒留去し、得られた粗生成物をエタノールから再結晶することにより、目的生成物(64.0g)を得る。物性値を第8表に示す。

参考例12~14

試薬2 (3-ジェチルアミノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩 1/3水和物

試薬3 (4-ジメチルアミノブチル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩

試薬4 (3-ピロリジノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩 1/2水和物

は、参考例11と同様な方法で調製される。

それらの物性値を第8表に示す。

第 8 表

	融点 (℃)	元素分析 (%)
試薬 1	287 - 289 (エタノール)	$C_{23}H_{28}NPBr_2$ として C      H      N 計算値 54.24 5.54 2.75 実測値 54.12 5.63 2.93
試薬 2	228 - 230 (イソプロパノール)	$C_{25}H_{32}NPBr_2 \cdot 1/3H_2O$ として C      H      N 計算値 55.33 6.05 2.58 実測値 55.31 6.19 2.68
試薬 3	255 - 257 (イソプロパノール)	$C_{24}H_{30}NPBr_2$ として C      H      N 計算値 55.09 5.78 2.68 実測値 55.04 5.91 2.62
試薬 4	291 - 293 (エタノール)	$C_{25}H_{30}NPBr_2 \cdot 1/2H_2O$ として C      H      N 計算値 55.17 5.74 2.57 実測値 55.18 5.95 2.66

実施例 1.

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-カルボン酸エチル (化合物 2)

工程 A : N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ  
エチル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ

(65)



ジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボキサミド

6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸 (12.5 g) を、塩化メチレン (300 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下塩化チオニル (8.9 g) を滴下する。室温にて2時間攪拌したのち減圧下溶媒を留去する。得られる残渣にトルエン (100 ml) と、2-アミノ-2-メチル-プロパノール (32.4 g) を加え、50℃にて3時間攪拌する。

酢酸エチル (500 ml) にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去する。得られた粗生成物をトルエンから再結晶することにより、目的生成物 (8.3 g) を得る。

白色結晶 融点 155-159℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm)

1.38(s, 6H), 3.53(s, 2H), 5.25(s, 2H),  
6.91-8.68(m, 7H)

工程B: 2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン  
N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]

オキセピン-2-カルボキサミド (8.0 g) を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、氷冷かつ窒素雰囲気下、塩化チオニル (3.6 g) を加え、さらに室温にて1時間攪拌する。塩化メチレン (300 ml) を加え、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去することにより得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒, ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製する。得られた粗生成物をヘキサンから再結晶することにより、目的生成物 (6.3 g) を得る。

白色結晶

融点 122℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.37(s, 6H), 4.06(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.84-8.89(m, 7H)

元素分析 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Nとして

計算値 : C 74.25 H 5.58 N 4.56

測定値 : C 74.23 H 5.55 N 4.59

工程 C : 11-(3-ジメチルアミノプロピル)-11-ヒドロキシ-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

窒素雰囲気下テトラヒドロフラン (80 ml) 中、ジブロモエタンを触媒として、マグネシウム (1.2

g) と 3-ジメチルアミノプロピルクロリド (6.0 g) とから調製した 3-ジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドの溶液に、氷冷下、2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン (7.6 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) を滴下する。室温にて一晚攪拌したのち、塩化アンモニウム水溶液を加え、続いて 4 規定塩酸水溶液を用いて中和し、減圧下溶媒を留去する。残渣に 4 規定塩酸水溶液を加えて pH 1 に調整し、ジエチルエーテル (200 ml) にて洗浄したのち、10 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 13 に調整する。塩化メチレン (200 ml) にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン = 10 : 10 : 1) にて精製し、得られる粗生成物をイソプロピルエーテルにて固体化することにより、目的生成物 (6.1 g) を得る。

白色固体

融点

166 - 167 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.30 (s, 8H),  
2.18 (s, 8H), 3.98 (s, 2H), 4.97 及び 5.46

(68)



(ABq,  $J=15.1$  Hz, 2H), 6.65-8.49(m, 7H)

工程D: 11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キセピン-2-カルボン酸エチル

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-11-ヒ  
ドロキシ-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾ  
リン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b,  
e] オキセピン (6.1 g) をエタノール (300ml)  
に溶解し、これにパラトルエンスルホン酸 (0.6g)  
と水 (30ml) を加え、4時間加熱還流する。減圧  
下溶媒を留去することにより、粗11-(3-ジメ  
チルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベ  
ンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸を得  
る。この粗生成物をエタノール (300ml) に溶  
解し、濃硫酸 (20ml) を加え、15時間加熱還  
流する。減圧下溶媒を留去し、得られる残渣に水  
(200ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄す  
る。10規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH  
12.0 に調整し、塩化メチレン (300ml) にて  
抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、  
無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留  
去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィ  
ー (シリカゲル, 溶出溶媒, 酢酸エチル: トリエ  
チルアミン = 10:1) にて精製し目的生成物 (1.4

g)を得る。

無色油状

I R (液膜,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2950, 2775, 1715, 1250,  
1120, 1010

マススペクトル ( $m/z$ ) 351 ( $M^+$ )

実施例 2.

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-2-  
-(2-トリフェニルメチルオキシメチル)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン (化  
合物32)

工程 A : 11-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ  
エチル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b  
e] オキセピン

11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸メチル (20 g) をテトラ  
ヒドロフラン (500 ml) に溶解し、水酸化リチ  
ウムアルミニウム (6.0 g) を加え、室温にて1  
時間攪拌する。水を加え過剰の試薬を分解させた  
後、無機試薬残渣を除去する。母液を減圧下濃縮  
乾固することにより、目的物 (17.7 g) を得る。

白色固体 融点 132-136℃

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , ppm)

2.59(t, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.55(t, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
4.89 及び 5.71(ABq, 2H,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.60(s,  
1H), 6.46-7.49(m, 7H)

工程 B : 11-ヒドロキシ-2-(2-トリフェニ  
ルメチルオキシエチル)-6,11-ジヒド  
ロジベンズ [b, e] オキセピン

11-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン  
(17.2 g) をピリジン (50 ml) に溶解し、こ  
れにトリフェニルクロルメタン (30 g) を加え、  
50℃にて5時間攪拌する。水を加え、さらに2  
時間攪拌したのち、減圧下溶媒を留去する。酢酸  
エチル (1000 ml) にて抽出し、飽和食塩水で洗浄  
し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒  
を留去する。得られる残渣をカラムクロマトグラ  
フィー (シリカゲル, 溶出溶媒 ヘキサン : 酢酸  
エチル = 3 : 1) にて精製し目的生成物 (21.7 g)  
を得る。

無色不定形

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , ppm) 2.47

-2.95(m, 2H), 2.96-3.45(m, 2H), 4.87 及び 5.71  
(ABq, 2H,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.43(s, 1H), 6.33-7.51  
(m, 22H)

工程 C : 11-オキソ-2-(2-トリフェニルメ  
チルオキシエチル)-6,11-ジヒドロジ  
ベンズ [b, e] オキセピン

11-ヒドロキシ-2-(2-トリフェニルメ  
チルオキシエチル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b,  
e] オキセピン (10 g) をアセトン (800 ml),  
水 (1000 ml), 飽和硫酸マグネシウム水溶液 (20  
ml) 及びリン酸 2 ナトリウム (0.2 g) からなる  
溶液に溶解し、これに過マンガン酸ナトリウム  
(2.6 g) の水溶液を滴下し、さらに室温にて 4.5  
時間攪拌する。メタノール (1000 ml) を加え、  
3 時間加熱還流する。放冷後、不溶物を濾去し、  
濾液に酢酸エチル (1000 ml) を加え抽出し、飽和  
食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
たのち、減圧下溶媒を留去する。得られる粗生成  
物をイソプロパノールから再結晶することにより、  
目的生成物 (8.0 g) を得る。

白色結晶 融点 132-134℃

元素分析 (%)  $C_{35}H_{28}O_3$  として

計算値 C 84.65 H 5.68

実測値 C 84.56 H 5.67

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.61-3.04 (m,  
2H), 3.05-3.46 (m, 2H), 5.01 (s, 2H),  
6.63-8.07 (m, 22H)

工程 D : 11- (3-ジメチルアミノプロピル) -  
11-ヒドロキシー-2- (2-トリフェニ  
ルメチルオキシエチル) -6,11-ジヒド  
ロジベンズ [b, e] オキセピン

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10 ml)  
中、ジブロモエタンを触媒として、マグネシウム  
(0.2 g) と 3-ジメチルアミノプロピルクロリ  
ド (1.0 g) とから調製した 3-ジメチルアミノ  
プロピルマグネシウムクロリドの溶液に氷冷下テ  
トラヒドロフラン (10 ml) に溶解する。

11-オキソ-2- (2-トリフェニルメチルオ  
キシエチル) -6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン (2.0 g) を滴下し、さらに室温にて  
1 日攪拌する。塩化アンモニウム水溶液を加え、  
さらに 4 規定塩酸水溶液を加え pH 7.0 に調整し、  
減圧下溶媒を留去する。塩化メチレン (200 ml)  
にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄  
し、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下溶媒を留  
去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー  
(シリカゲル、溶出溶媒 ヘキサン : 酢酸エチ  
ル : トリエチルアミン = 10 : 10 : 1) にて精  
製し目的生成物 (1.2 g) を得る。

無色不定形

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.85-1.83 (m,  
(73))



4H), 2.08(s, 6H), 2.67-3.44(m, 6H), 4.94  
及び5.36(ABq, 2H,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.63-8.13(m,  
22H)

マススペクトル ( $m/z$ ) 583 ( $M^+$ )

工程 E : 11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)  
-2-(2-トリフェニルメチルオキシ  
エチル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b,  
e] オキセピン

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-11-ヒ  
ドロキシー-2-(2-トリフェニルメチルオキシ  
エチル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オ  
キセピン (1.2 g) をピリジン (50 ml) に溶解  
し、窒素雰囲気かつ氷冷下これに、オキシ塩化リ  
ン (0.8 g) を滴下する。室温にて1時間攪拌し  
たのち、減圧下溶媒を留去する。塩化メチレン  
(100 ml) にて抽出し、飽和重曹水, 飽和食  
塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥  
後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラ  
ムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒  
ヘキサン: 酢酸エチル: トリエチルアミン = 10  
: 10 : 1) にて精製し目的生成物 (0.82 g)  
を得る。

無色油状

マススペクトル ( $m/z$ ) 565 ( $M^+$ )

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.16(s, 6H),  
2.30-2.40(m, 4H), 2.79(t, 2H, J=6Hz),  
3.24(t, 2H, J=6Hz), 5.97(t, 1H, J=7Hz),  
6.60-7.40(m, 22H) (但し, トランス型)

実施例 3.

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-2-  
(2-ヒドロキシエチル)-6,11-ジヒドロジ  
ベンズ[b, e]オキセピン(化合物 31)

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-2-  
(2-トリフェニルメチルオキシエチル)-6,  
11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン(0.92  
g)をジオキサン(20ml)と水(20ml)から  
なる混合溶媒に溶解する。これにパラトルエン  
スルホン酸(60mg)を加え2時間加熱還流し減圧  
下溶媒を留去する。酢酸エチル(200ml)にて  
抽出し、飽和重曹水飽和食塩水で順次洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去  
する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー  
(シリカゲル, 溶出溶媒 酢酸エチル: トリエチ  
ルアミン=10:1)にて精製し目的生成物(0.4  
g)を得る。

シス体 白色固体 融点 100-102℃(ジエチルエーテル)

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.32(s, 6H),  
2.30-2.70(m, 4H), 2.76(t, 2H, J=6Hz),

3.78 (t, 2H, J=6Hz), 5.66 (t, 1H, J=7Hz),  
6.80-7.40 (m, 7H)

マススペクトル 3 2 3 ( $M^+$ )

トランス体 白色固体 融点 96-97℃ (ジエチルエーテル)

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.21 (s, 6H),  
2.30-2.70 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J=6Hz),  
3.78 (t, 2H, J=6Hz), 6.01 (t, 1H, J=7Hz),  
6.68-7.40 (m, 7H)

マススペクトル (m/z) 3 2 3 ( $M^+$ )

#### 実施例 4.

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-酢酸 (化合物20)

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-2  
-(2-ヒドロキシエチル)-6, 11-ジヒドロジ  
ベンズ [b, e] オキセピン (2.2 g) をアセト  
ン (100 ml) に溶解し、これにジョーンズ試薬  
を反応液がオレンジ色になるまで加え、さらに室  
温にて1時間攪拌する。重曹を加え、無機物をろ  
去し、母液の溶媒を減圧下留去することにより、  
目的生成物を得る。このものの諸物性値は、実施  
例35によって得られるものとよく一致する。

#### 実施例 5.

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,

11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-カルボン酸メチル (化合物 1)

窒素雰囲気下 (3-ジメチルアミノプロピル)  
-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸  
塩 (45 g) をテトラヒドロフラン (200 ml)  
に懸濁し、氷冷下 1.6 規定 n-ブチルリチウムヘ  
キサン溶液 (82 ml) を加える。氷冷下 1 時間攪  
拌する。

11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-カルボン酸メチル (10 g) を  
テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解した溶液  
を氷冷下滴下する。室温にて 2 時間攪拌した後、  
酢酸エチル (800 ml) にて抽出し、飽和食塩水  
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧  
下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムクロマ  
トグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒 ヘキサン  
: 酢酸エチル : トリエチルアミン = 10 : 10 :  
1) にて精製し目的生成物のトランス体 (2.0 g)  
およびシス体 (5.6 g) を得る。

シス体 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm)

2.23 (s, 6H), 2.17-2.81 (m, 4H), 5.28 (bs, 2H),  
5.61 (t, 1H), 6.80-8.10 (m, 7H)

トランス体 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm)

2.15 (s, 6H), 2.17-2.81 (m, 4H), 5.00-5.50

(broad, 2H), 6.06(t, 1H), 6.70-8.10(m, 7H)

実施例 6.

11-(3-ジェチルアミノプロピレン)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(化合物 4)

実施例 5 における(3-ジメチルアミノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を(3-ジェチルアミノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩1/3水和物にかえることにより目的生成物を得る。

実施例 7.

11-(3-ピロリジノプロピレン)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(化合物 6)

実施例 5 における(3-ジメチルアミノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を(3-ピロリジノプロピル)-トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩1/2水和物にかえることにより目的生成物を得る。

実施例 8.

11-(4-ジメチルアミノブチレン)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(化合物 8)

実施例 5 における(3-ジメチルアミノプロピ

ル) -トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を(4-ジメチルアミノブチル) -トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩にかえることにより目的生成物を得る。

#### 実施例 9.

11-(3-ジメチルアミノプロピレン)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸メチル(化合物18)

窒素雰囲気下(3-ジメチルアミノプロピル) -トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩(48g)をテトラヒドロフラン(200ml)に懸濁し、氷冷下1.6規定n-ブチルリチウムヘキサン溶液(80ml)を加える。氷冷下1時間攪拌する。

11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸(5.0g)をテトラヒドロフラン(120ml)に溶解した溶液を氷冷下滴下する。室温にて2時間攪拌した後減圧下溶媒を留去し、ついで水(200ml)を加え、ジエチルエーテル(200ml)で洗浄する。4規定塩酸水溶液を加えpH1に調整し、ジエチルエーテルで洗浄する。

次に10規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH7に調整し減圧下溶媒を留去する。得られる残渣を



メタノール (400 ml) に溶解し、これにパラトルエンスルホン酸 (5 g) を加え、2 時間加熱還流したのち、減圧下溶媒を留去する。酢酸エチル (300 ml) にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル: トリエチルアミン = 10:10:1) にて精製し目的生成物 (4.0 g) を得る。  
無色油状

#### シス体

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.06-2.67 (m, 4H),  
2.16 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.58 (s, 3H),  
5.08 (bs, 2H), 5.69 (t, 1H, J=7Hz), 6.53-  
7.30 (m, 7H)

#### トランス体

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.06-2.67 (m, 4H),  
2.16 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.58 (s, 3H),  
5.08 (bs, 2H), 6.06 (t, 1H, J=7Hz), 6.53-  
7.30 (m, 7H)

#### 実施例10

11- (4-ジメチルアミノブチリデン) -6,11-  
-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-  
酢酸メチル (化合物21)

実施例 9 における (3-ジメチルアミノプロピル) - トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を (4-ジメチルアミノブチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩にかえることにより目的生成物を得る。

#### 実施例 11

11- (3-ピロリジノプロピリデン) - 6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン- 2- 酢酸メチル (化合物 23)

実施例 9 における (3-ジメチルアミノプロピル) - トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を (3-ピロリジノプロピル) - トリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩 1/2 水和物にかえることにより目的生成物を得る。

#### 実施例 12

3- [11- (3-ジメチルアミノプロピリデン) - 6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン- 2- イル] - プロピオン酸メチル (化合物 27)

実施例 9 における 11- オキソ- 6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン- 2- 酢酸を 3- (11- オキソ- 6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン- 2- イル) - プロピオン酸にかえることにより目的生成物を得る。



### 実施例13

11- (3-ジメチルアミノプロピリデン) -6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3  
-酢酸メチル (化合物29)

実施例9における11-オキソ-6, 11-ジヒドロ  
ジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸を11-  
オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキ  
セピン-3-酢酸にかえることにより目的生成物  
を得る。

### 実施例14

11- (2-ジメチルアミノエチル) イミノ-6,  
11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2  
-酢酸メチル

11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e]  
オキセピン-2-酢酸メチル (22.0 g) と N,N  
-ジメチルエチレンジアミン (68.7 g) を乾燥  
ベンゼン (700 ml) に溶解し、これに四塩化チ  
タン (17.2 ml) の乾燥ベンゼン (40 ml) 溶液  
を滴下し、室温にて1晩攪拌する。飽和重曹水  
を加え、不溶物を除去したのち母液を酢酸エチル  
(500 ml) にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水  
で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムク  
ロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒 酢酸

エチル：トリエチルアミン＝10：1）にて精製し目的生成物（13.8 g）を得る。

無色油状

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.14(s, 6H),  
2.63(t, 2H, J=6.9Hz), 3.51(s, 2H), 3.58  
(s, 3H), 3.38-3.80(m, 2H), 5.04(bs, 2H),  
6.56-7.60(m, 7H)

IR (液膜, cm<sup>-1</sup>) 2950, 1740, 1630, 1305,  
1015

マスペクトル(m/z) 352 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例15

11-（2-ジエチルアミノエチル）イミノ-6,  
11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2  
-カルボン酸メチル（化合物34）

実施例14における11-オキソ-6,11-ジヒドロ  
ジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-酢酸メチル  
を11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕  
オキセピン-2-カルボン酸メチルにかえること  
により目的生成物を得る。

無色油状

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> としてマスペクトル(m/z)366  
(M<sup>+</sup>)

#### 実施例16

11-（2-ジエチルアミノエチル）イミノ-6,

11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸エチル (化合物38)

実施例14におけるN, N-ジメチルエチレンジアミンをN, N-ジエチルエチレンジアミンにかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{23}H_{28}O_3N_2$  としてマスペクトル(m/z) 380 ( $M^+$ )

実施例17

11-(3-ジメチルアミノプロピル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸メチル (化合物40)

実施例14におけるN, N-ジメチルエチレンジアミンをN, N-ジメチルプロピレンジアミンにかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{22}H_{26}O_3N_2$  としてマスペクトル(m/z) 366 ( $M^+$ )

実施例18

3-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-イル]-プロピオン酸メチル (化合物42)

実施例16における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸メチルを3-(11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e]-オキセピン-2-イル)-プロピオ

ン酸にかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{24}H_{30}O_3N_2$  としてマススペクトル(m/z) 394(M<sup>+</sup>)

#### 実施例19

2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-イル]-プロピオン酸メチル(化合物44)

実施例14における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸メチルを2-(11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-イル)-プロピオン酸にかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{22}H_{26}O_3N_2$  としてマススペクトル(m/z) 366(M<sup>+</sup>)

#### 実施例20

11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-3-酢酸メチル(化合物46)

実施例14における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸メチルを11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-3-酢酸にかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{21}H_{24}O_3N_2$  としてマスペクトル(m/z) 352(M<sup>+</sup>)

実施例21

11-(3-ジメチルアミノプロピル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-3-酢酸メチル(化合物48)

実施例17における11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸を11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-3-酢酸にかえることにより目的生成物を得る。

無色油状

$C_{22}H_{26}O_3N_2$  としてマスペクトル(m/z) 366(M<sup>+</sup>)

実施例22

11-[2-(4-メチルピペラジノ)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(化合物10)

4-メチルピペラジン(1.5ml)とパラホルムアルデヒド(0.37g)を、テトラクロロエタン(100ml)に溶解し、これにトリフルオロ酢酸(5ml)を滴下する。60℃にて2時間攪拌したのち、11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(1.8g)をテトラクロロエタン(30ml)に溶解した溶液を滴下し、さらに90℃にて3時間攪

拌する。減圧下濃縮乾固し、残渣に4規定塩酸水溶液を加えpH1に調整し、ジエチルエーテルで洗浄する。次に10規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH13に調整する。塩化メチレン(200 ml)にて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出溶媒 ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=5:5:1)にて精製し目的生成物(2.2 g)を得る。

無色油状

シス体 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.24 (s, 3H), 2.45(s, 8H), 2.94-3.32(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.22(bs, 2H), 5.85(t, 1H, J=6.8 Hz), 6.66-8.07(m, 7H)

マススペクトル(m/z) 378 (M<sup>+</sup>)

トランス体 NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.24(s, 3H), 2.45(s, 8H), 2.94-3.32(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.22(bs, 2H), 6.22(t, 1H, J=6.8 Hz)

マススペクトル(m/z) 378 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例23

11-(2-モルホリノエチリデン)-6,11-ジ  
ヒドロジベンズ[b,e]オキセピン-2-カル  
(87)

ボン酸メチル (化合物12)

実施例22における4-メチルピペラジンをモルホリンにかえることにより目的生成物を得る。

実施例24

11-(2-チオモルホリノエチリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチル (化合物14)

実施例22における4-メチルピペラジンをチオモルホリンにかえることにより目的生成物を得る。

実施例25

11-(2-ピロリジノエチリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチル (化合物16)

実施例22における4-メチルピペラジンをピロリジンにかえることにより目的生成物を得る。

実施例26

11-(2-ピペリジノエチリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチル (化合物17)

実施例22における4-メチルピペラジンをピペリジンにかえることにより目的生成物を得る。

実施例27

11-[2-(4-メチルピペラジノ)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ

ピン-2-酢酸メチル (化合物25)

実施例22における11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] -オキセピン-2-カルボン酸メチルを11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-酢酸メチルにかえることにより目的生成物を得る。

#### 実施例28

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ-[b, e] オキセピン-2-カルボン酸 (化合物3)

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチル (26.1 g) をメタノール (500 ml) と水 (30 ml) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム (6.2 g) を加え2時間加熱還流する。放冷後4規定塩酸水溶液を加えpH 7に調整し減圧下濃縮し、これをハイポラスポリマー (HP-20) カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 水:メタノール=1:2) にて精製し目的生成物 (25.0 g) を得る。

#### シス体

白色結晶

融点 162-164℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 2.28 (s, 6H),





2.40-2.70(m, 4H), 5.20-5.40(broad, 2H),  
5.72(t, 1H, J=7.0Hz), 6.85-7.90(m, 7H)  
I R (K B r 錠剤,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 1610, 1370,  
1220, 1005

元素分析 (%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
実測値	73.00	6.67	4.14
計算値	72.93	6.63	4.25

トランス体

白色結晶

融点 242-244℃

N M R (D M S O- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.25(s, 6H),  
2.40-2.70(m, 4H), 5.20-5.40(broad, 2H),  
6.09(t, 1H, J=7.0Hz), 6.78-7.90(m, 7H)  
I R (K B r 錠剤,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 1610, 1380,  
1222, 1010

元素分析 (%)

	C	H	N
実測値	74.30	6.60	4.30
計算値	74.28	6.55	4.30

実施例29~34

11-(3-ジェチルアミノプロピリデン)-6,11-  
-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-  
(90)

カルボン酸（化合物5）

11-（3-ピロリジノプロピリデン）-6,11-ジ  
ヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カル  
ボン酸（化合物7）

11-（4-ジメチルアミノブチリデン）-6,11-  
ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カ  
ルボン酸（化合物9）

11-〔2-（4-メチルピペラジノ）エチリデン〕  
-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン  
-2-カルボン酸（化合物11）

11-（2-モルホリノエチリデン）-6,11-ジヒ  
ドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボ  
ン酸（化合物13）

11-（2-チオモルホリノエチリデン）-6,11-  
ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カ  
ルボン酸（化合物15）

実施例28と同様にして加水分解し目的生成物を得  
る。

化合物	融 点 (℃)	元素分析(%) 又はマススペクトル
5	白色固体 120-123 (アセトニトリル)	シス：トランス = 7 : 3 $C_{22}H_{25}O_3N$ として C H N 実測値 75.10 7.11 3.87 計算値 75.19 7.17 3.99
7	無色不定形 約150 (分解)	$C_{22}H_{23}O_3N$ として 349 (M <sup>+</sup> )
9	白色固体 128-129 (水)	シス：トランス = 9 : 1, 2水和物 $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot 2H_2O$ として C H N 実測値 67.61 7.03 4.00 計算値 67.54 7.29 3.75
11	白色固体 150-153 (水)	シス：トランス = 1 : 9, 2水和物 $C_{22}H_{24}NO_3 \cdot 2H_2O$ として C H N 実測値 65.98 6.99 6.95 計算値 65.98 7.05 7.00
13	白色固体 130-133 (トルエン)	シス：トランス = 1 : 9 $C_{21}H_{21}O_4N$ として C H N 実測値 71.52 6.11 3.81 計算値 71.78 6.02 3.99

15	無色不定形 約 140	$C_{21}H_{21}O_3NS$ として 367 ( $M^+$ )
----	----------------	--

### 実施例35

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン-2-酢酸(化合物20)

実施例28と同様にして加水分解し目的生成物を得る。

### シス体

白色結晶 融点 118-120℃ (イソプロパノール)

NMR ( $DM SO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.16(s, 6H), 2.30-2.60(m, 4H), 4.04(s, 2H), 5.15(bs, 2H), 5.69(t, 1H,  $J=7Hz$ ), 6.73-7.40(m, 7H)

IR (KBr錠剤,  $cm^{-1}$ ) 3400, 1580, 1225, 1005

マススペクトル ( $m/z$ ) 337 ( $M^+$ )

元素分析 (%)  $C_{21}H_{23}O_3N \cdot 1$ 水和物として

	C	H	N
実測値	70.77	7.36	3.74
計算値	70.96	7.09	3.94

### トランス体

白色結晶 融点 158-160℃ (アセトニトリル)

NMR ( $DM SO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.05(s, 6H),

2.30-2.60(m, 4H), 4.04(s, 2H), 5.15(bs, 2H), 6.06(t, 1H, J=7Hz), 6.73-7.40(m, 7H)  
 IR (液膜,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 1575, 1220, 1005  
 マススペクトル ( $m/z$ ) 337 ( $M^+$ )  
 元素分析 (%)  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot 1$  水和物として

	C	H	N
実測値	71.06	6.66	3.92
計算値	70.96	7.00	3.94

実施例36~39

11-(4-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸(化合物22)

11-(3-ピロリジノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸(化合物24)

11-[2-(4-メチルピペラジノ)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-酢酸(化合物26)

3-[11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-イル]-プロピオン酸(化合物28)

実施例35と同様にして加水分解し目的生成物を得る。物性値を第9表及びそれにつづいて示す。

第 9 表

化合物	融 点 (℃)	元素分析 (%)
22	白色固体 206-209 (イソプロパノール)	シス : トランス = 92 : 8 $C_{22}H_{25}O_3N$ として C      H      N 実測値 75.20 7.28 4.02 計算値 75.19 7.17 3.99
26	白色固体 206-209 (イソプロパノール)	シス : トランス = 1 : 9 $C_{22}H_{25}O_3N$ として C      H      N 実測値 75.19 7.17 3.99 計算値 75.15 7.28 3.96

化合物 28

シス体

白色結晶 融点 136-138℃ (イソプロピルエーテル)

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.32(m, 2H),  
2.38(s, 6H), 2.44-2.56(m, 2H), 2.73  
(m, 4H), 5.15(bs, 2H), 5.50(m, 1H),  
6.7-7.4(m, 7H)

IR (KBr 錠剤,  $cm^{-1}$ ) 3380, 1645

マスペクトル(m/z) 351 ( $M^+$ )

元素分析 (%)  $C_{22}H_{25}NO_3$ として

	C	H	N
実測値	74.83	7.31	3.97
計算値	75.19	7.17	3.99

トランス体

白色結晶 融点 148-149℃ (アセトニトリル)

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.05(s, 6H),  
2.24(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.47(t, 2H,  
 $J=7.5$ Hz), 2.72(t, 2H,  $J=7.5$ Hz),  
4.80-5.50(broad, 2H), 5.99(t, 1H,  $J=$   
7.1Hz), 6.6-7.5(m, 7H)

IR (KBr 錠剤,  $cm^{-1}$ ) 3380, 1700

マススペクトル ( $m/z$ ) 351 ( $M^+$ )

元素分析 (%)  $C_{22}H_{25}NO_3 \cdot 1/5$  水和物として

	C	H	N
実測値	74.53	7.20	4.32
計算値	74.42	7.21	3.95

実施例40

11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,  
11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2  
-酢酸 (化合物37)

実施例27と同様にして加水分解し、シン体 8%,  
アンチ体 92%の混合物として目的生成物を得る。

白色結晶 融点 174-176℃ (1/2 水和物として)

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.07(s, 6H),  
2.30-2.80(m, 4H), 3.47(s, 2H), 4.90-5.30  
(broad, 2H), 6.74-7.62(m, 7H)

IR (KBr 錠剤,  $cm^{-1}$ ) 3350, 1575, 1370,  
1010

元素分析 (%)  $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot 1/2$  水和物として

	C	H	N
実測値	69.47	6.77	8.06
計算値	69.14	6.67	8.06

実施例41~47

11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,11-  
-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-  
カルボン酸 (化合物35)

11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,11-  
-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-  
酢酸 (化合物39)

11-(3-ジメチルアミノプロピル)イミノ-6,  
11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-  
酢酸 (化合物41)

3-[11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-  
-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-  
-2-イル]-プロピオン酸 (化合物43)

2-[11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-  
-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン



-2-イル]-プロピオン酸 (化合物45)  
 11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸 (化合物47)

11-(3-ジメチルアミノプロピル)イミノ-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-3-酢酸 (化合物49)

実施例40と同様にして加水分解し、目的生成物を得る。物性値を第10表に示す。

第 10 表

化合物	融 点 (℃)	元素分析(%) 又は マススペクトル
35	白色固体 198-200 (イソプロピルエーテル)	シン体 : アンチ体 = 1 : 1 $C_{21}H_{24}O_3N_2$ として C            H            N 実測値 71.66    6.90    7.82 計算値 71.57    6.86    7.95
39	白色固体 161-162 (酢酸エチル)	アンチ体 98% $C_{22}H_{26}O_3N_2$ として C            H            N 実測値 72.25    7.24    7.58 計算値 72.11    7.15    7.64

41	白色固体 171-173 (イソプロパノール)	アンチ体 97% $C_{21}H_{24}O_3N_2$ として C H N 実測値 71.35 6.92 7.69 計算値 71.57 6.86 7.95
43	無色油状	$C_{23}H_{28}O_3N_2$ として 380 (M <sup>+</sup> )
45	白色固体 132-135 (水)	アンチ体 > 95% $C_{21}H_{24}O_3N_2$ として C H N 実測値 71.39 6.99 7.91 計算値 71.57 6.86 7.95
47	白色固体 194-195 (分解) (メタノール)	アンチ体 > 95% $C_{20}H_{22}O_3N_2$ として C H N 実測値 70.87 6.80 7.93 計算値 70.98 6.55 8.28
49	白色固体 174-175 (分解) (イソプロパノール)	アンチ体 > 95% $C_{21}H_{24}O_3N_2$ として C H N 実測値 71.42 7.03 8.06 計算値 71.57 6.86 7.95

#### 実施例48

11-(3-ジメチルアミノプロピル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボン酸メチル(化合物50)

工程A 11-ヒドロキシ-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン

11-オキソ-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン(2.40g)をメタノール(100ml)に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム(0.3g)を加え、室温にて30分攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン(200ml)にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物をトルエンから再結晶することにより、目的生成物(2.06g)を得る。

白色固体 融点 201-203℃

工程B 11-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン

11-ヒドロキシ-2-(4,4-ジメチル-2-(100))

オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン (1.90 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、これに氷冷下塩化チオニル (0.7 ml) を加え、室温にて1時間攪拌する。減圧下溶媒を留去することにより、11-クロロ-2-(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンを得るが、このものは精製することなしに、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解する。この溶液に実施例1.工程Cの場合と同様にして調製した3-ジメチルアミノプロピルマグネシウムクロリドを窒素雰囲気下に原料がなくなるまで滴下して反応させる。塩化メチレン (100 ml) にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル: トリエチルアミン=10:10:1) にて精製し目的生成物 (0.06 g) を得る。

無色油状  $C_{24}H_{30}O_2N$  として

マススペクトル (m/z) 378 ( $M^+$ )

工程C: 11-(3-ジメチルアミノプロピル)-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸メチル

11- (3-ジメチルアミノプロピル)-2-  
(4,4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル)  
-6,11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン  
(60 mg) を水 (20 ml) とジオキサン (20 ml)  
の混合溶媒に溶解し、これに p-トルエンスルホ  
ン酸 (10 mg) を加える。3 時間加熱還流したの  
ち、減圧下濃縮する。酢酸エチル (100 ml) に  
て抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、  
無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留  
去する。残渣をメタノール (30 ml) と 1 規定水  
酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) に溶解し、2 時  
間加熱還流する。放冷後 4 規定塩酸水溶液で pH  
5.4 に調整する。

減圧下溶媒を留去し、得られる残渣を再び、メ  
タノール (50 ml) に溶解し、これに p-トルエン  
スルホン酸 (10 mg) を加え、3 時間加熱還流  
する。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (100 ml)  
にて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄  
し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒  
を留去する。得られる残渣をプレパラティブ TLC  
(20 cm × 20 cm × 0.25 mm) 3 枚を用いヘキサ  
ン：酢酸エチル：トリエチルアミン (10:10:2)  
で展開する。R<sub>f</sub> = 0.47 のバンドをかき取り、  
塩化メチレンにて抽出、減圧下における溶媒留去

により、目的物 (5.3 mg) を得る。

無色油状

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.20-1.40 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.74 (dd, 2H, J=6.6Hz 及び 9.5Hz), 3.90 (s, 3H), 5.00 及び 5.59 (ABq, 2H, J=14.2Hz), 6.96-7.88 (m, 7H)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N として

マススペクトル (m/z) 325 (M<sup>+</sup>)

IR (液膜,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>) 3400, 1710, 1610, 1110

実施例49

化合物3の1/2 フマル酸塩・1/5 水和物 (化合物3')

11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン-2-カルボン酸 (化合物3) (3.95 g) をアセトン (100 ml) に溶解し、これにフマル酸 (1.42 g) を加え、室温にて攪拌する。析出する結晶を濾取し、得られる粗結晶をイソプロパノールより再結晶することにより、目的物 (4.15 g) を得る。

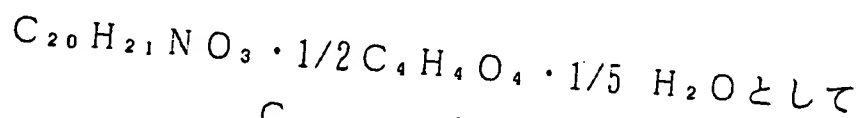
白色固体 融点 253-254℃

異性体純度 トランス型 99%

(HPLCにて測定)

(103)

元素分析 (%)



	C	H	N
実測値	68.74	6.35	3.61
計算値	68.63	6.13	3.64

実施例50～59

実施例49と同様の方法にて第11表の目的物を得る。物性値を第12表に示す。

第 1 1 表

化合物	
5'	化合物5のフマル酸塩1/3 水和物 (シス体 99%)
7'	化合物7のフマル酸塩1 水和物 (シス体 70%)
11'	化合物11の2 フマル酸塩1/2 水和物 (トランス体 100%)
13'	化合物13の1/2 フマル酸塩1/2 水和物 (トランス体93%)
15'	化合物15のフマル酸塩 (トランス体 100%)
20'	化合物20のフマル酸塩3/2 水和物 (トランス体 95%)
26'	化合物26のフマル酸塩2/3 水和物 (トランス体 88%)
28'	化合物28のフマル酸塩1/2 水和物 (トランス体 63%)
31'	化合物31の1/2 フマル酸塩 1 水和物 (トランス体 95%)
33'	化合物33のフマル酸塩 (シス体 100%)

第 12 表

化合物	融 点 (℃)	元素分析 (%)
5'	白色固体 100 (分解) (イソプロピルエーテル)	$C_{26}H_{29}O_7N \cdot 1/3H_2O$ として C H N 実測値 66.03 6.31 2.96 計算値 66.14 6.55 3.14
7'	白色固体 吸湿性のため 不明瞭	$C_{26}H_{27}O_7N \cdot H_2O$ として C H N 実測値 64.32 6.11 2.66 計算値 64.59 6.05 2.90
11'	白色固体 266-268 (イソプロパノール)	$C_{30}H_{32}O_{11}N_2 \cdot 1/2H_2O$ として C H N 実測値 59.55 5.44 4.53 計算値 59.50 5.49 4.63
13'	白色固体 232-235 (分解) (イソプロパノール)	$C_{23}H_{23}O_6N \cdot 1/2H_2O$ として C H N 実測値 66.63 5.83 3.44 計算値 66.72 5.85 3.44
15'	白色固体 250-254 (イソプロパノール)	$C_{25}H_{25}O_7NS$ として C H N 実測値 64.21 5.59 3.73 計算値 64.23 5.39 3.99



20'	白色固体 1 3 5 - 1 3 8 (イソプロピルエーテル)	$C_{25}H_{27}O_7N \cdot 3/2 H_2O$ として C H N 実測値 62.58 6.12 2.77 計算値 62.49 6.29 2.91
26'	白色固体 1 0 8 - 1 1 0 (イソプロパノール)	$C_{27}H_{30}O_7N_2 \cdot 2/3 H_2O$ として C H N 実測値 64.15 6.47 5.24 計算値 64.02 6.24 5.53
28'	白色不定形 吸湿性のため 測定不能	$C_{26}H_{29}NO_7$ として C H N 実測値 66.58 6.61 2.82 計算値 66.80 6.25 3.00
31'	白色固体 吸湿性のため 不明瞭 (石油エーテル)	$C_{23}H_{27}O_4N \cdot H_2O$ として C H N 実測値 65.53 6.81 2.96 計算値 65.39 6.92 3.32
33'	白色固体 1 4 6 (アセトン)	$C_{26}H_{31}O_6N$ として C H N 実測値 68.81 7.16 3.22 計算値 68.86 6.89 3.09

実施例60

化合物35のナトリウム塩1水和物(化合物35')  
 11-(2-ジエチルアミノエチル)イミノ-6,  
 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2  
 (106)

ーカルボン酸（化合物35）（1.00g）をメタノール（100ml）に溶解し、これに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（5.5ml）を加え、1時間攪拌したのち減圧下溶媒を留去する。残渣にイソプロピルエーテルを加え固体化させ、これをろ取し、目的物（0.98g）を得る。

白色固体 融点，吸湿性のため不明瞭

異性体比 シン：アンチ＝1：1

元素分析(%)  $C_{21}H_{25}O_4N_2Na \cdot H_2O$ として

	C	H	N
実測値	64.23	6.62	7.01
計算値	64.27	6.68	7.14

#### 実施例61～62

実施例60と同様な方法で第13表の目的物を得る。  
物性値を第14表に示す。

第 13 表

化合物	
43'	化合物43のナトリウム塩（アンチ体 98%）
45'	化合物45のナトリウム塩1水和物（アンチ体 99%）

第 14 表

化合物	融 点 (℃)	元素分析 (%)
43'	白色固体 吸湿性のため 測定不可	$C_{23}H_{27}O_3N_2Na$ として
		C      H      N
		実測値    68.46    7.00    6.88
		計算値    68.64    6.76    6.96
45'	白色固体 140 - 145 (イソプロピルエーテル)	$C_{21}H_{23}O_3N_2Na \cdot H_2O$ として
		C      H      N
		実測値    64.11    6.57    6.99
		計算値    64.27    6.42    7.14

実施例63 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。  
 トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセ  
 ピン-2-カルボン酸 1/2フマル酸塩 1/5水和物  
 (化合物 3') 30 mg  
 乳糖 60 mg  
 馬鈴薯でんぷん 30 mg  
 ポリビニルアルコール 2 mg  
 ステアリン酸マグネシウム 1 mg  
 タール色素 微量

実施例64 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

トランス-11-(3-ジメチルアミノプロピリ  
ン)-6,11-ジヒドロビベンズ[b, e]オキセ  
ピン-2-酢酸フマル酸塩 3/2水和物(化合物20')

30 mg

乳糖

270 mg

#### 実施例65 シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成する。

11-(2-ジメチルアミノエチル)イミノ-6,11-  
ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン-2-  
酢酸(化合物37)

300 mg

精製白糖

40 g

パラオキシ安息香酸メチル

40 mg

パラオキシ安息香酸プロピル

10 mg

ストロベリー・フレーバー

0.1 cc

これに水を加えて全量100 ccとする。

#### 発明の効果

化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、  
抗アレルギー作用又は/及び抗炎症作用を有する。

特許出願人 (102) 協和醗酵工業株式会社

代表者 加 藤 幹 夫

